Aus dem medizinischen Institut für Umwelthygiene
und dem Institut für Hygiene an der Universität
Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. H.-W. Schlipköter

QUANTITATIVE UNTERSUCHUNG DER IMMUNGLOBULINE IGA UND IGG IM SPEICHEL VON 7- BIS 8JÄHRIGEN KINDERN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES JAHRESZEITLICHEN VERLAUFES UND ÖKOLOGISCHER FAKTOREN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

MONIKA HENDRICKX

1981

Aus dem medizinischen Institut für Umwelthygiene
und dem Institut für Hygiene an der Universität
Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. H.-W. Schlipköter

QUANTITATIVE UNTERSUCHUNG DER IMMUNGLOBULINE IGA UND IGG IM SPEICHEL VON 7- BIS 8JÄHRIGEN KINDERN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES JAHRESZEITLICHEN VERLAUFES UND ÖKOLOGISCHER FAKTOREN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

MONIKA HENDRICKX

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:
Prof.Dr.med.dent. M. Straßburg

Referent
gez.:
Prof.Dr.med. H.-W. Schlipköter

Korreferent
gez.:
Prof.Dr.med.dent. J.P. Engelhardt

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0080

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	7
1.1. Entdeckung der Immunglobine	7
1.2. Das Serum-IgA	8
1.3. Das exokrine IgA	9
1.3.1. Zelluläre Lokalisation	10
1.3.2. Molekülaufbau	11
1.3.3. Reifung und Funktionen des SIgA	13
2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	17
2.1. Problemstellung	17
2.2. Probanden	17
2.3. Material	18
2.4. Methode	19
2.4.1. Proteinbestimmung	19
2.4.2. Immunglobinbestimmung	20
2.5. Der Fragebogen	24
3. ERGEBNISSE	26
3.1. Auswertungsmodus	26
3.2. Charakterisierung der Meßwerte	28
3.2.1. Parameter der Verteilung und Analyse des Verteilungstyps	28
3.2.2. Graphische Darstellung der Verteilung der Meßwerte	32
3.3. Jahreszeitlicher Verlauf der Immunglobinwerte	36

Seite

3.4. Vergleich der Meßwerte zwischen den beiden Orten 42

3.5. Weitere Einflußfaktoren auf die Meßwerte 47

4. DISKUSSION 58

5. ZUSAMMENFASSUNG 61

6. LITERATURVERZEICHNIS 62

1. EINLEITUNG

Der menschliche Organismus besitzt die Fähigkeit, das Eindringen und die Präsenz für ihn potentiell schädigender Substanzen wie Krankheitserreger, artfremde Eiweiße oder sonstige körperfremde Stoffe abzuwehren. Dies beruht neben den Mechanismen der unspezifischen Abwehr und der spezifischen zellulären Abwehr auf seinem Vermögen zur Bildung von Immunglobulinen, die im Blut und in extravaskulären Flüssigkeiten vorkommend als Träger der humoralen spezifischen Abwehrmechanismen des Körpers angesehen werden. Die von lokalen Abwehrsystemen (z.B. Drüsen- und Schleimhautepithelien) gebildeten und sezernierten Immunglobuline gewinnen gegenüber denen des Serums mehr und mehr an Interesse, da sie sich in ihrem Aufbau, ihrem Verteilungsmuster und ihrer Funktion wesentlich voneinander unterscheiden.

Die heutigen Kenntnisse über die Immunglobuline im Speichel sind ohne die Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Serumimmunglobuline kaum denkbar. Es sollen daher, bevor auf die Eigenschaften der Speichelimmunglobuline näher eingegangen wird, einige Charakteristika der Serumimmunglobuline (γ-Globuline) dargestellt werden. Dem IgA beider Immunglobulinsysteme wird im Hinblick auf seine wichtige Bedeutung im Speichel besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

1.1. Entdeckung der Immunglobuline

Die Erforschung der Immunglobuline im menschlichen Serum führte 1937 durch TISELIUS und 1944 durch WALDENSTRÖM zur Entdeckung des IgG als 7S-Fraktion sowie des IgM als 19S-Fraktion des γ-Globulinsystems (37, 48). Eine weitere Komponente entging jahrelang der Aufmerksamkeit der Immunologen. Mit Hilfe der von GRABAR und WILLIAMS 1953 entwickelten Immunelektrophorese konnten BURTIN et al. vier Jahre später zeigen, daß gewisse Myelomproteine nicht mit dem γ-Globulin, sondern mit einem als ß2A-

Globulin bezeichneten Serumeiweiß übereinstimmten (17, 5). Diese Beobachtung führte zur Anerkennung des ß2A-Globulins als dritter Komponente des Immunglobulinsystems. HEREMANS und Mitarbeitern gelang es 1959 erstmalig, das ß2A-Globulin aus dem Serum zu isolieren und zu charakterisieren (19). Es wird seit der internationalen Nomenklaturkonferenz 1964 als IgA oder ßA-Globulin bezeichnet.

1.2. Das Serum-IgA

Das IgA des menschlichen Serums unterscheidet sich teilweise in seinen Eigenschaften von den anderen Serumimmunglobulinen, besonders auffällig vom Immunglobulin G.

Die wesentlich niedrigere Syntheserate des IgA trägt dazu bei, seine Konzentration im Humanserum bei 200 bis 250 mg / 100 ml zu halten, während sie für IgG bei über 1200 mg / 100 ml liegt (21). Weiterhin wurde festgestellt, daß IgA etwa viermal schneller katabolisiert wird als IgG (14). Somit ist IgA mengenmäßig und bezüglich seiner Verweildauer im Blutserum dem Immunglobulin G deutlich unterzuordnen.

Die Antikörper vom IgA-Typ zeichnen sich aus durch ihre Hitzeresistenz, ihre geringe Präzipitierbarkeit, ihre Resistenz gegenüber disulfidspaltenden Reagentien und ganz besonders durch ihre Unfähigkeit, das Komplement zu binden (20, 22, 23).

Über die Antikörperaktivität des Serum-IgA wird eine große Verschiedenheit der Antikörperspezifität nachgewiesen, wobei es aller Wahrscheinlichkeit nach den beiden anderen Hauptklassen von Antikörperträgern IgG und IgM unterlegen ist (21).

Auch bei der Ausbildung und Reifung des humoralen Immunsystems lassen sich zwischen den einzelnen Immunglobulinen wesentliche Unterschiede feststellen. Bereits ab der 20. Schwangerschaftswoche besteht beim menschlichen Fetus die Fähigkeit, geringe

Mengen Immunglobuline vom Typ IgG und IgM zu bilden, während IgA erst nach der Geburt nachgewiesen werden kann (13, 9). Im Gegensatz zu IgG können IgM und IgA nicht diaplazentar von der Mutter auf den Feten übertragen werden (45). Die eigene Antikörperproduktion ist für IgM bereits zum Ende des ersten Lebensjahres abgeschlossen, während der IgG-Spiegel mit dem sechsten Lebensjahr, der IgA-Spiegel erst mit Abschluß der Pubertät die Erwachsenenwerte erreicht (44).

Für eine Reihe von Krankheitsbildern lassen sich typisch veränderte IgA-Werte im Serum feststellen (Tab.1).

Tabelle 1: Serum-IgA-Werte bei einigen Krankheitsbildern (44)

erhöhte Werte:
Mucoviscidose, chronische Bronchitiden, Bronchektasien, Allergien, Asthma bronchiale, Autoimmunkrankheiten, Leberzirrhosen, Neugeborene mit maternofoetaler Transfusion
erniedrigte Werte:
Ataxia teleangiektatika, "IgA-deficient-sprue"-Syndrom, Dysgammaglobulinaemien-Typ, Kinder mit rezidivierenden Infektionen der oberen Luftwege, Intestinale Lymphknotenhyperplasie

1.3. Das exokrine IgA

Zur gleichen Zeit, als die Erforschung der Serumimmunglobuline ihre wesentlichen Ergebnisse hervorbrachte, wurde auf der Suche nach der biologischen Bedeutung des IgA ein neues Gebiet erschlossen. TOMASI und ZIEGELBAUM zeigten 1963, daß von den Immunglobulinen externer Sekrete das IgA die Hauptkomponente darstellt (38). Wie aus zahlreichen weiteren Untersuchungen her-

vorgeht, gilt dies für Colostum (44), Speichel (44, 2,.18, 35, 36), Tränenflüssigkeit (6), Nasenschleim (29, 18), Bronchialschleim (10, 25), Magen- und Darmsekretionen (6, 4), Galle (6) und die Sekretionen der Harnwege (6, 1).

Die Beobachtung des relativ hohen Immunglobulin A-Gehaltes in nicht vaskulären Flüssigkeiten, die die mit der Körperoberfläche in Verbindung stehenden Schleimhäute benetzen, führte zur Annahme eines von den Serumantikörpern weitgehend unabhängigen und eigenständigen sekretorischen Immunsystems (14, 39, 40, 41).

1.3.1. Zelluläre Lokalisation

Es scheint heute sichergestellt, daß die Hauptmenge des sekretorischen IgA lymphoiden Zellen entstammt, die in der Submucosa lokalisiert sind und durch Antigenkontakt stimuliert werden (43). Entgegen früheren Ansichten ist inzwischen bekannt, daß auch makromolekulare Antigene die Schleimhautbarriere durchbrechen können und die lymphoiden Zellen zur Produktion von Antikörpern der IgA-Klasse anregen (3).

Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen zeigten, daß über 80 % der Plasmazellen, die das Stroma aller Schleimhäute und Drüsen zahlreich infiltrieren (ca. 400 000 pro mm^3 lamina propria), IgA produzieren (7, 8). Die sekretorische Komponente SC des exokrinen IgA-Moleküls soll in den Epithel- und Drüsenzellen selbst hergestellt werden (36, 39). Sie wird im Überschuß gebildet, so daß z.B. in stimuliertem Parotissekret SC bis zu 60 % in freier Form vorliegt (3).

Der von den Plasmazellen in der lamina propria der Submukosa und im Drüsenstroma synthetisierte und freigesetzte Antikörper kann in zwei Richtungen diffundieren oder transportiert werden: Entweder wandert er als sekretorisches IgA (SIgA) durch die Basalmembran der Mukosa in das jeweilige Sekretionslumen oder er gelangt über die Lymphabflußbahnen in die Zirkulation. Da man

annehmen kann, daß IgA und SC an zwei verschiedenen Stellen unabhängig voneinander produziert werden, muß eine Verbindung der beiden Komponenten erfolgen, die vermutlich beim Durchtritt des IgA durch das Epithel in den Interzellularraum zustande kommt (43). Lokalisation, Transport und Synthesewege von Antigen, IgA-SC und SIgA sollen in Abbildung 1 veranschaulicht werden.

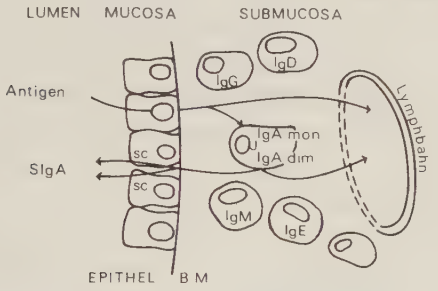

Abb.1: Lokalisation, Transport und Synthesewege von Antigen, IgA, SC und SIgA (42)

1.3.2. Molekülaufbau

Die in den externen Sekreten vorkommenden IgA-Moleküle scheinen alle einen chemisch ähnlichen Aufbau zu haben. In einem sekretorischen IgA-Molekül sind zwei 7S IgA-Moleküle und eine Glykoproteinkomponente enthalten, die nicht zu den Immunglobulinen gehört und als sekretorische Komponente oder "secretory piece" bezeichnet wird (35, 43). Jedes der 7S IgA-Moleküle besteht aus zwei leichten L- und zwei schweren H-Ketten. SC ist über Disulfidbrücken an die schweren Ketten der beiden IgA-Monomere gebunden, die zusätzlich durch eine weitere Polypeptidkette, die sogenannte J-Kette, zusammengehalten werden (40). Diese komplexe Verbindung kann vereinfacht als dimeres IgA bezeichnet werden

und wird in dieser Form durch Schleimhäute und Drüsen sezerniert (Abb.2 u. 3).

Abb.2:
sekretorisches IgA-Molekül (42)

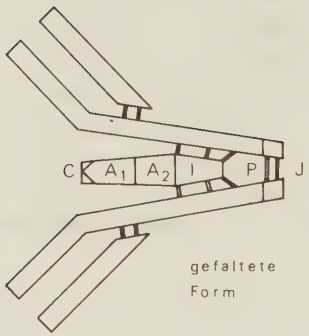

Abb.3:
sekretorisches IgA-Molekül (2)

Das Gesamtmolekül SIgA besitzt ein Molekulargewicht von 390 000 und einen Sedimentationskoeffizienten von 11S (28, 39, 40). Durch dieses hohe Molekulargewicht und die sekretorische Komponente wird vermutlich die hohe Resistenz des SIgA im Vergleich zum Serum-IgA gegenüber eiweißspaltenden Enzymen bewirkt (28, 41).

1.3.3. Reifung und Funktionen des SIgA

Die Reifung der Serumimmunglobuline im Kindesalter ist relativ häufig untersucht worden, während über die Entwicklung des lokalen Immunsystems weit weniger bekannt ist (44).

SELNER und Mitarbeiter sowie HAWORTH et al. zeigten, daß das sekretorische IgA in der ersten Woche nach der Geburt noch nicht nachzuweisen ist. Schon am 43. Lebenstag erreichen bereits 97 % der Säuglinge Erwachsenenwerte des Sekret-IgA-Gehalts, während das Serum-IgA zu diesem Zeitpunkt nur 14 % der Konzentration der Erwachsenenwerte beträgt (18, 33). SCHLIMOK verglich die IgA-Werte von Tracheobronchialsekret und Serum gesunder Probanden verschiedener Altersstufen miteinander, wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist (31).

Tabelle 2: IgA-Konzentrationen verschiedener Altersstufen (31)

Gruppe	Alter in Jahren	Sekret-IgA in mg/100 mg Prot.	Serum-IgA in mg/100ml
I	0 - 1	2,35 ± 0,51	41,1 ± 14,7
II	1 - 2	4,44 ± 1,08	68,0 ± 13,2
III	2 - 6	6,56 ± 2,33	136,7 ± 68,6
IV	6 - 14	7,04 ± 2,78	167,9 ± 79,5
V	über 14	6,89 ± 1,12	256,4 ± 113,4

Das sekretorische Immunglobulin A besitzt Virus-neutralisierende und unter bestimmten Umständen bakterizide, aber keine komplementbindenden Eigenschaften (24, 35).

Die Resistenz gegenüber Virusinfektionen, wie z.B. der Rhinovirusinfektion, korreliert mit dem IgA-Titer in den Sekreten des Respirationstraktes, während diese Korrelation zwischen den Antikörpern des Serums, insbesondere des Serum-IgA, nur gering ist (42). Die gute Schutzwirkung sekretorischer IgA-

Antikörper gegenüber viralen Infektionen ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß sie bereits die anfängliche Besiedelung der Schleimhaut mit den Viren verhindern, also eine Barriere gegen das Eindringen der Viren in die Blutbahn aufbauen können (49). Somit verhindert die auf dem sekretorischen System basierende Immunität sowohl die Infektion als auch die Infektionskrankheit, was besonders bei Myxo-, Rhino-, RS- und Adenoviren beobachtet wurde (16). Im Gegensatz hierzu kann die systemische Immunisierung zwar eine Infektionskrankheit, nicht aber das Stadium der Infektion selbst, d.h. das Eindringen und Ansiedeln von Viren, verhindern.

Für die antibakterielle Aktivität der sekretorischen IgA-Antikörper wird von TOMASI und WILLIAMS et al. folgender Mechanismus diskutiert: Durch das Beladen der Bakterien mit IgA-Antikörpern soll deren Haftungsvermögen an der Schleimhaut, was die Voraussetzung zur Vermehrung der Bakterien auf der Schleimhautoberfläche darstellt, herabgesetzt werden. Nur aufgrund dieser Haftungsfähigkeit können genügend große Keimzahlen zur Erzeugung einer Krankheit erreicht werden, bevor die Keime durch den natürlichen Reinigungsmechanismus des sekretorischen Systems weggeschwemmt werden (42, 52).

Das S-IgA ist weiterhin durch seine Unterstützung bei der Bildung sehr langer Ketten von Staphylokokken und die Förderung deren Phagozytose besonders durch Monozyten maßgebend an der Abwehr der Zahnkaries und der marginalen Parodontitiden beteiligt (2, 11). Das S-IgA soll außerdem die Adhärenz von Staphylokokken an den Epithelzellen verhindern, womit die erhöhte S-IgA-Konzentration im Speichel von Personen mit Erkrankungen des marginalen Parodontiums im Vergleich zu Personen mit unauffälligem Zahnfleischbefund erklärt werden könnte (26).

Den weitaus häufigsten Befund unter den in der Literatur bekannt gewordenen Ergebnissen stellt der spezifische Nachweis erhöhter S-IgA-Konzentrationen dar. Dies ist als Ausdruck einer vermehrten Antikörperproduktion dieser Klasse, z.B. gegenüber

Parainfluenzaviren, aufzufassen (15, 46). Die Plasmazellen der entsprechenden Schleimhäute sind also in der Lage, auf einen antigenen Reiz hin vermehrt IgA zu produzieren, womit ein solcher Befund im Sinne einer intakten lokalen Abwehrfunktion interpretiert werden kann.

Eine erniedrigte S-IgA-Konzentration deutet dagegen auf eine dem Grad der IgA-Verminderung entsprechende Schädigung der submukösen Plasmazellen hin. Sie kann ihre Ursache in chronisch entzündlichen oder degenerativen rezidivierenden Erkrankungen haben, die mit erheblichen Schädigungen und Atrophien der betroffenen Schleimhäute einhergehen. Ferner kann eine Synthesestörung des S-IgA in den submukösen Bildungsstätten vorliegen, die ebenfalls durch degenerative Störungen oder durch genetische Veränderungen bedingt sein kann (3). Außerdem muß bei einem völligen S-IgA-Mangel an genetische Defekte im gesamten Immunsystem gedacht werden, z.B. an eine Agammaglobulinämie.

Der Mangel an sekretorischem Immunglobulin A bedeutet für den Betroffenen so gut wie immer eine erhöhte Infektionsgefahr, insbesondere die Gefahr von Virusinfektionen. Es wird weiterhin vermutet, daß das Fehlen von spezifischen S-IgA-Antikörpern beziehungsweise ein unreifes S-IgA-System bei Kleinkindern häufiger gegen Nahrungsmittel- und Milchproteine ausgerichtete Reaktionen verursacht (10, 50).

Von einzelnen Autoren konnte beobachtet werden, daß auch Umweltfaktoren Einfluß auf den Immunglobulinspiegel im Speichel haben können. SCHELLER und Mitarbeiter stellten fest, daß chemische und physikalische Stressoren eine hemmende Wirkung auf die unspezifischen Faktoren der Immunität und die Immunglobuline im Speichel ausüben (30). Es kommt zu einer Senkung des S-IgA-Titers bei Schwefel- und Säuredämpfen exponierten Personen und solchen, die ständig hohen und stark schwankenden Temperaturen ausgesetzt sind.

Die Veränderungen des Immunglobulingehaltes durch unspezifische Faktoren der Umwelt sind von WAGNER und Mitarbeitern im Serum von neun- bis zehnjährigen Kindern untersucht worden (47). Es zeigte sich, daß Kinder aus stark umweltverseuchten Gebieten höhere Immunglobulinwerte erreichten als Kinder aus weniger stark durch Luftverunreinigung belasteten Gegenden. Außerdem haben auch SCHLIPKÖTER und Mitarbeiter 1977 festgestellt, daß Kinder aus schadstoffbelasteten Gebieten (Köln) im Speichel höhere IgA-Konzentrationen aufwiesen als Kinder aus Kontrollgebieten im Oberbergischen Kreis (32).

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1. Problemstellung

Bei den unterschiedlichsten Stoffwechselvorgängen des menschlichen Organismus kann ein zirkadianer, ein monatlicher oder jahreszeitlicher Rhythmus nachgewiesen werden. FERGUSON und SHANNON konnten einen tagesrhythmischen Verlauf bei der Flußrate und der chemischen Zusammensetzung des menschlichen Parotissekrets feststellen (12, 34). Die wichtige Bedeutung des sekretorischen Immunglobulin A im Gesamtspeichel, insbesondere seine Funktion bei Infektionen des oberen Respirationstraktes, veranlaßte uns dazu, den Verlauf der IgA-Werte im Speichel von 7- bis 8jährigen Kindern über den Zeitraum eines Jahres zu untersuchen. Dabei sollte ermittelt werden, ob ein jahreszeitlicher Rhythmus erkennbar wird und inwieweit dieser sich bei gesunden Kindern und solchen mit akuten Infektionen der oberen Luftwege unterscheidet.

Da das Speichelimmunglobulin A eine erste Barriere gegen das Eindringen auch von Makroorganismen und anorganischen Substanzen im Bereich der Schleimhäute der oberen Atemwege darstellt und damit in direktem Kontakt zur Außenwelt steht, sollten die ökologischen Faktoren, denen die Kinder ausgesetzt sind mit in Betracht gezogen werden. Es wird daher in der vorliegenden Arbeit weiterhin geprüft werden, welche Rolle verschiedenen äußerlichen Einflüssen, unter denen die Kinder leben, zukommt. Wir werden dabei besonders den Schadstoffgehalt der Luft in den beiden Städten berücksichtigen, aus denen die Kinder kommen, um festzustellen, ob sich eine unterschiedliche Luftqualität auf den IgA-Spiegel im Speichel niederschlägt.

2.2. Probanden

Die zu untersuchenden Speichelproben wurden von insgesamt 129 Kindern im Alter zwischen sieben und acht Jahren entnommen. Die Wahl der Probanden erfolgte unter Berücksichtigung des Wohnor-

tes, wobei die Kinder aus zwei verschieden stark durch den Schadstoffgehalt der Luft belasteten Gebieten stammen sollten. Wir sammelten die Proben von 62 Kindern aus Düsseldorf und 67 Kindern aus Gummersbach, die alle die zweite Klasse der Grundschule besuchten.

Mit der freundlichen Erlaubnis des Kultusministers des Landes Nordrhein-Westfalen und der Schuldirektoren konnten wir die Speichelentnahmen in zwei Schulen regelmäßig an denselben Kindern während der Unterrichtsstunden durchführen. Vor der ersten Entnahme wurde die Genehmigung der Eltern zur Teilnahme ihrer Kinder an der Versuchsreihe eingeholt.

Geschlecht, allgemeine Krankheiten und soziale Herkunft der Probanden blieben zunächst unberücksichtigt. Durch einen Fragebogen, der später näher erläutert werden soll, wurden diese Faktoren getrennt ermittelt. Bei allen Speichelentnahmen mußten die Kinder über eine vorliegende Erkältung oder überstandene Erkrankung genaue Angaben machen.

2.3. Material

Die Entnahme der Speichelproben erfolgte zwölfmal über den Zeitraum eines Jahres bei denen der 129 Kinder, die jeweils in der zweiten Woche eines jeden Monats anwesend waren. Da die Speichelsekretion bekanntlich starken Zirkadianschwankungen unterliegt, versuchten wir durch Beschränkung der Abnahmezeiten auf vormittags neun bis elf Uhr eine diesbezüglich möglichst geringe Schwankungsbreite unserer Werte zu erhalten (12). Die gekühlt transportierten Speichelproben wurden sofort und ohne vorhergehende Behandlung bei -70° C eingefroren gelagert.
Es wurde bei allen 12 Speichelentnahmen jeweils erneut nach bestehenden Erkältungskrankheiten jedes Kindes gefragt.

2.4. Methode

Um den zwangsläufig auftretenden Fehlerquotienten bei der Aufarbeitung der Speichelproben nicht zum ursächlichen Faktor möglicher Schwankungen der Meßwerte bei der späteren statistischen Auswertung zu machen, wurden die Proben nicht in der chronologisch erhaltenen Monatsreihenfolge untersucht. Erst nach Abschluß sämtlicher Speichelentnahmen begann der Untersuchungsgang unter Berücksichtigung einer gemischten Monatszugehörigkeit der pro Tag aufbereiteten Speichelproben.

Der bei Zimmertemperatur langsam aufgetaute Speichel wurde zur Homogenisierung von Proben mit größeren Schleimhautpartikeln ausreichend gut geschüttelt und anschließend 10 Minuten bei 10 000 UPM zentrifugiert. Da keine der Proben Erythrozyten im Sediment oder Hämoglobin im Überstand enthielt, wurden nur solche von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen, die Verunreinigungen oder Verfärbungen durch Speisereste aufwiesen. Jede der Proben ist nur einmal eingefroren und aufgetaut worden.

2.4.1. Proteinbestimmung

Die Bestimmung der Gesamteiweißkonzentration erfolgte mit der direkten Biuret-Methode in Anlehnung an die Angaben von T.E. WEICHSELBAUM (51). In zwei Reagenzgläser wurden je 100 µl des Überstandes einer Speichelprobe pipettiert. Zur Herstellung meßbarer Proben wurden 1000 µl Biuret-Reagenz, für die Leerwertbestimmungen 1000 µl Biuret-Vergleichsreagenz zugesetzt. Nach gutem Durchmischen ließen wir die Lösungen 30 Minuten reagieren. Die Extinktionsmessung erfolgte bei einer Schichtdicke von 1 cm und 546 nm im Spektralphotometer. Die Extinktion der Proben wurde gegen Biuret-Reagenz, die der Leerwerte gegen Wasser gemessen. Die für den Leerwert erhaltene Extinktion mußte von der Extinktion der entsprechenden Probe abgezogen werden. Die Gesamteiweißkonzentration jeder einzelnen

Speichelprobe wurde dann über den Faktor 19 berechnet, den wir ebenfalls mittels der Biuret-Methode bestimmt haben: Ċ = Ext x 19 für 100 µl Speichelprobe.

2.4.2. Immunglobulinbestimmung

Für die quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgA und IgG wählten wir die Methode der einfachen radialen Immundiffusion (RID) nach MANCINI (27). Hierbei handelt es sich um ein Prinzip, bei dem das zu bestimmende Protein (Antigen) in ein gleichmäßig mit dem korrespondierenden Antikörper versetztes Gel diffundiert. Das Antigen wird in eine runde Auftragestelle eingefüllt, die in die Gelschicht eingestanzt ist. Von Beginn der Diffusion an bildet sich ein Antigen-Antikörperkomplex in Form eines zylindrischen Immunpräzipitats. Die Flächenvergrößerung des Präzipitatringes stellt so lange eine Funktion der Zeit dar, bis mit dem Erreichen der Äquivalenzzone das Ende der Diffusionszeit erreicht ist. Der nun festgestellte Durchmesser des Präzipitatringes ist der Antigenkonzentration direkt proportional.

Da der vorgegebene Antikörpergehalt des Gels in einem geeigneten Verhältnis zur variablen Antigenkonzentration stehen muß, wählten wir zur Bestimmung der relativ niedrigen IgA- und IgG-Konzentrationen in unseren Speichelproben die entsprechenden konfektionierten LC-Partigen-Platten der Firma Behringwerke, Marburg. Das Probevolumen betrug 20 µl für jedes der zwölf Stanzlöcher einer Platte und wurde mit Hilfe einer Mikroliterpipette eingebracht, wobei besonders darauf zu achten war, die überaus empfindliche Gelschicht nicht zu verletzen. In die ersten drei Auftragestellen wurden zur späteren Erstellung der Eichkurven jeweils drei verschiedene Verdüunnungen des zugehörigen Standard-Human-Serums eingefüllt (IgA verdünnt im Verhältnis 1:4, 1:2, 1:1, IgG verdünnt im Verhältnis 1:30, 1:20, 1:10). Die Platten wurden verschlossen und bei Zimmertemperatur gelagert.

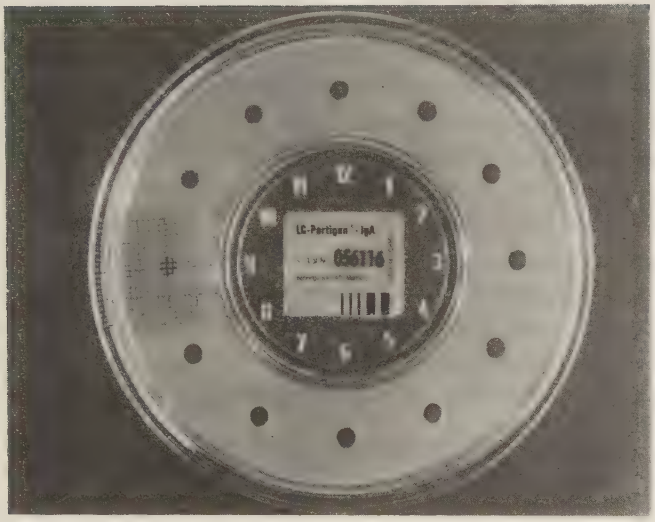

Abb.4: Immundiffusionsplatte (LC-Partigen-Platte der Firma Behringwerke, Marburg)

Nach frühestens 48 Stunden konnten die Meßergebnisse mit dem hierfür entwickelten Ablesegerät ermittelt werden. Die Platten wurden dazu über eine schräg von unten einfallende Lichtquelle gelegt, auf der die Messung des Präzipitatdurchmessers durch ein mit Zehntelmillimetereinteilung und Lupe versehenes Meßlineal erfolgen konnte.

Um die effektiven Konzentrationen der IgA- und IgG-Mengen pro Volumeneinheit jeder Speichelprobe zu erhalten, wurden mit Hilfe der empirischen Gleichung nach MANCINI $r^2 = K \times Q_{AG} + S$ und den jeweils drei Verdünnungen der Standardseren Bezugskurven für die IgA- und IgG-Werte aufgestellt (27).

Bei allen LC-Partigen-Platten eines bestimmten Präparates waren folgende Parameter konstant: Volumen des eingefüllten Antigens, Größe der Auftragefläche, Schichtdicke des Gels und die Konzentration des Antiserums im Gel. Somit konnte man mit der oben angegebenen Gleichung eine direkte Beziehung zwischen dem Durchmesser des Präzipitates und der Antigenkonzetration aufstellen, die sich in einem Koordinatensystem grafisch dargestellt und nach Quadrierung der Ordinatenwerte eine Gerade als Bezugskurve ergab. Der Schnittpunkt S der Geraden mit der Ordinate ist nach MANCINI eine Funktion des Durchmessers der Auftragestelle und des eingefüllten Proben-(Antigen-)Volumens, die Steigung K der Geraden ist der Konzentration des Antiserums im Gel und dessen Schichtdicke umgekehrt proportional (27). Die Bezugsgeraden für die von uns gemessenen IgA- und IgG-Werte sind aus Abbildung 5 und 6 zu ersehen.

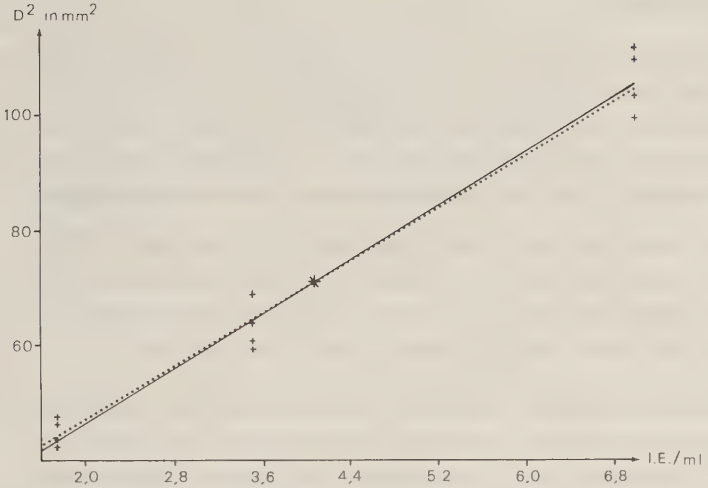

Abb.5: Eichkurve zur quantitativen IgA-Bestimmung

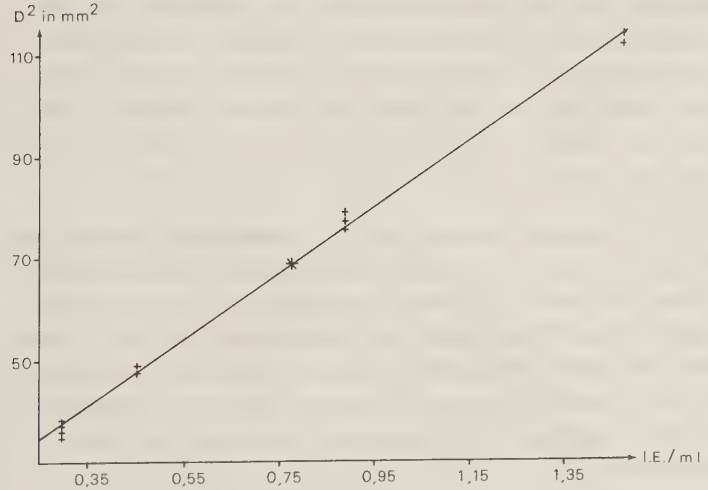

Abb.6: Eichkurve zur quantitativen IgG-Bestimmung

2.5. Der Fragebogen

Vor Beginn unserer Speichelentnahmen erstellten wir einen Fragebogen, der uns über bisherige Erkrankungen der Kinder, deren Lebensgewohnheiten und die näheren Umwelteinflüsse, unter denen die Kinder aufwachsen, Aufschluß geben sollte. Der Fragebogen war von den Eltern aller zu untersuchenden Kinder auszufüllen.

Um die Einflußfaktoren festzustellen, denen die Kinder unterliegen, erschienen uns drei Fragenkomplexe von besonderer Wichtigkeit: der gesundheitliche Zustand, die täglich inhalierte Luft und die sozialen Verhältnisse eines jeden Kindes.

Es wurde dementsprechend zunächst nach den ärztlich festgestellten Krankheiten der Kinder gefragt, insbesondere nach Kinderkrankheiten, Allergien und Infektionen des Respirationstraktes. Weiterhin sollten Angaben über längere Hustenperioden und häufig auftretende Erkältungen der Kinder gemacht werden. Die Lebensdauer der Kinder am jeweiligen Ort, Personenzahl im Haushalt, Größe der Wohnung, vorwiegender Spielplatz der Kinder, Schlafgelegenheiten für die Kinder, Rauchgewohnheiten der Personen im Haushalt, Art der Wohnbeheizung usw. sollten die Qualität der von den Kindern eingeatmeten Tagesluft aufschlüsseln. Es erschien uns außerdem von Wichtigkeit, den Sozialstatus der Familien zu berücksichtigen, in denen die Kinder leben. Dieser ergab sich aus dem erworbenen Ausbildungsstand und dem ausgeübten Beruf der Eltern.

Es soll bereits an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß leider nicht alle Eltern der untersuchten Kinder den Fragebogen ausfüllten. Außerdem wurde bei den abgegebenen Fragebögen ein Teil der Fragen unzureichend oder gar nicht beantwortet. Obwohl der Fragebogen auf seine mathematisch-statistische Auswertbarkeit hin überprüft wurde, ergeben sich bei falscher, fehler- oder lückenhafter Beantwortung erhebliche Probleme bei der nachfolgenden Auswertung.

Weiterhin besteht bei der gegebenen Fragestellung eine mögliche Subjektivität der Antworten. Dabei sind besonders die von den Eltern beobachteten Erkrankungen der Kinder im Sinne einer fehlerhaften Diagnose mit Vorsicht zu werten.

Die zum Zeitpunkt der Speichelabnahme bestehenden akuten Erkältungskrankheiten wurden bei allen Kindern in jedem Monat erneut vermerkt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Auswertungsmodus

Für die Beurteilung des jahreszeitlichen Verlaufes der von uns ermittelten IgA-, IgG- und Gesamteiweiß-Meßwerte, zum Vergleich dieser Meßwerte in den beiden Untersuchungsgruppen aus Düsseldorf und Gummersbach sowie zur Feststellung eines möglichen Einflusses der aus den Fragebögen erhaltenen Informationen wurde eine mathematisch-statistische Auswertung bei Verwendung verschiedener Testverfahren durchgeführt. Dazu mußten wir bei allen auszuwertenden Speichelproben nicht nur die erhaltenen Meßwerte untersuchen, sondern auch deren Logarithmen, da wir bei dem vorliegenden medizinisch-biologischen Datenmaterial nicht von einer statistischen Normalverteilung der Daten ausgehen konnten. Außerdem gibt es für multivariable Ansätze, die sich aus der Problemstellung der Untersuchung ergeben, kaum verteilungsfreie Testverfahren.

Weiterhin hielten wir eine zusätzliche Standardisierung der IgA- und IgG-Meßwerte für erforderlich, um einen möglichen Einfluß der Viskosität des Speichels, gemessen am Gesamteiweißgehalt, auf die Immunglobulinwerte zu berücksichtigen. Die gemessenen IgA- und IgG-Werte mußten hierzu in vergleichbare Werte umgerechnet werden, wobei wir diese Vergleichbarkeit durch einen definierten Bezugswert erzeugten. Wir transformierten dementsprechend die Wertepaare IgA/Gesamteiweiß und IgG/Gesamteiweiß auf das geometrische Mittel des Gesamteiweißes (GEW).

Die so erhaltenen Regressionsgeraden (Abb.7 u. 8) stellten die "beste" Abhängigkeit der IgA- und IgG-Werte vom Gesamteiweißgehalt unserer Speichelproben dar. Da wir aber den Charakter der tatsächlichen Meßwerte studieren wollten, haben wir die Residuen als Ausdruck der Abweichungen der Einzelwerte von der Regressionsgeraden untersucht. Diese Abweichung wurde auf das

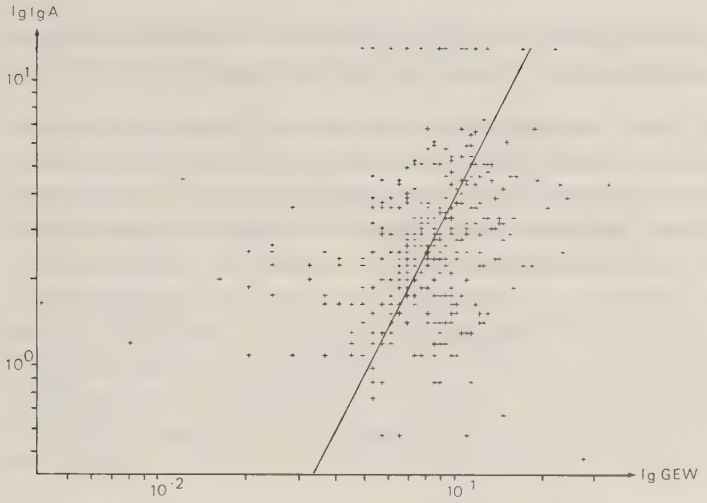

Abb.7: Regressionsgerade zur Bestimmung der Korrelation zwischen IgA und Gesamteiweiß (R = 0,33)

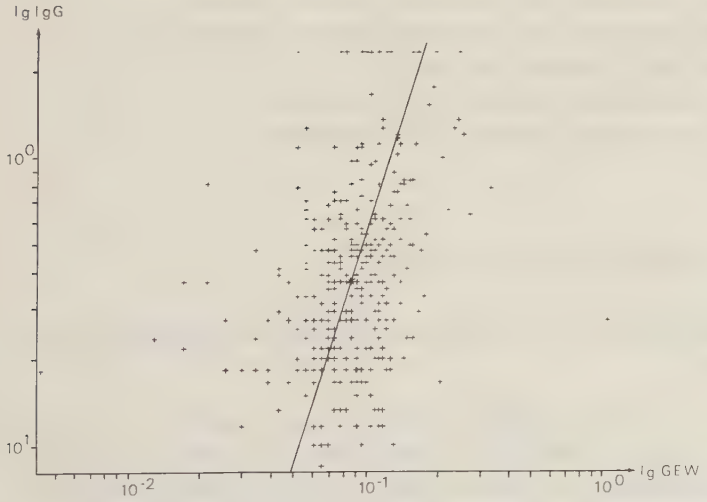

Abb.8: Regressionsgerade zur Bestimmung der Korrelation zwischen IgG und Gesamteiweiß (R = 0,37)

zugehörige geometrische Mittel von IgA und IgG bei dem Bezugswert des geometrischen Mittels des GEW übertragen.

Da die IgA-, IgG- und Gesamteiweißwerte als logarithmisch normal verteilt angenommen werden konnten (siehe Schiefe, Exzeß, Chiquadrattest auf Anpassung an Normalverteilung), ermittelten wir die Regressionsgerade für die logarithmierten Werte. Wie der empirische Korrelationskoeffizient zeigt, ist die Korrelation von IgA und Gesamteiweiß sowie von IgG und Gesamteiweiß nur schwach ausgeprägt. Das bedeutet, daß die Standardisierung der IgA- und IgG-Meßwerte als problematisch angesehen werden muß. Wir erarbeiteten aus diesem Grund einen Teil der Ergebnisse mit unstandardisierten und standardisierten Werten, jeweils logarithmiert und unlogarithmiert.

Zum Vergleich der untersuchten Parameter in den Gruppen und zur Bestimmung der Korrelation zwischen den einzelnen Merkmalen (IgA, IgG, GEW, Kinder aus Düsseldorf, Kinder aus Gummersbach, Fragebogenvariablen) fanden folgende Testverfahren Verwendung:

U-Test nach WILCOXON-MANN-WITHNEY (parameterfrei)
χ^2-Test auf Anpassung an Normalverteilung (parameterfrei)
BARLETT-Test auf homogene Varianz
F-Test zur Streuungszerlegung (Varianzanalyse)
Rangkorrelation nach KENDALL (parameterfrei)

3.2. Charakterisierung der Meßwerte

3.2.1. Parameter der Verteilung und Analyse des Verteilungstyps

Die aus unseren Untersuchungen ermittelten Meßwerte aller Speichelproben wurden zunächst auf ihren statistischen Verteilungstyp hin untersucht. Wir erstellten dazu die Lokalisationsmaße und die Dispersionsmaße für die IgA-, IgG- und Gesamteiweiß-

Meßwerte, wobei die erhaltenen Werte für die beiden Orte Düsseldorf und Gummersbach getrennt aufgeführt wurden.

Wie aus Tabelle 3 zu ersehen ist, kann dabei für die nicht logarithmierten unstandardisierten Werte entsprechend Schiefe und Exzeß eine starke Abweichung von der Normalverteilung festgestellt werden, während bei den logarithmierten Werten nur beim Gesamteiweiß eine wenn auch recht schwache Abweichung vorliegt.

Die Parameter der Verteilung für die standardisierten IgA- und IgG-Werte sind in Tabelle 4 ausgeführt. Die logarithmierten Werte zeigen hierbei eine geringe Abweichung von der Normalverteilung, die nicht logarithmierten Werte weichen jedoch signifikant wieder von der Normalverteilung ab.

Hinsichtlich der Normalverteilung der logarithmierten Meßwerte zwischen den beiden Orten Düsseldorf und Gummersbach kann mit Hilfe des Chiquadrat-Tests auf Normalverteilung kein Unterschied im Verteilungscharakter der Werte verdeutlicht werden.

Tabelle 3: Parameter der Verteilung der unstandardisierten Meßwerte der Speichelproben der Kinder aus Düsseldorf (D) und Gummersbach (G)
+ = signifikante Abweichung - = keine signifikante Abweichung

	IgA		lgIgA		IgG		lgIgG		GEW		lgGEW	
	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G
Anzahl der Proben	691	673	691	673	693	669	693	669	691	669	691	669
Arithmetisches Mittel	3,38	2,92	0,37	0,38	0,43	0,55	-0,48	-0,39	0,09	0,21	-1,09	-1,04
Geometrisches Mittel	2,37	2,42	0,36	0,37	0,33	0,41	-0,50	-0,41	0,08	0,09	-1,10	-1,11
Median	2,28	2,40	0,36	0,38	0,31	0,38	-0,51	-0,41	0,08	0,09	-1,08	-1,06
Standardabweichung	1,43	2,19	0,26	0,26	0,39	0,51	0,29	0,32	0,04	0,05	0,19	0,22
Streufaktor	1,88	1,82	1,08	1,08	1,94	2,08	1,12	1,13	1,56	1,07	1,12	1,15
Interdezilbereich	3,77	3,51	0,63	0,58	0,66	0,86	0,74	0,77	0,08	0,08	0,43	0,43
Schiefe	2,54	2,93	0,24	0,08	3,10	2,36	0,58	0,45	1,51	7,61	0,95	1,24
I.W. in %	0,00	0,00	1,04	41,28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Exzeß	6,58	3,09	3,40	5,00	4,66	8,44	3,38	3,06	7,85	6,69	7,25	9,15
I.W. in %	0,00	0,00	3,17	0,00	0,00	0,00	3,82	76,43	0,00	0,00	0,00	0,00
Normalverteilung	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
I.W. in %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabelle 4: Parameter der Verteilung der standardisierten Meßwerte der Speichelproben der Kinder aus Düsseldorf (D) und Gummersbach (G)

\+ = signifikante Abweichung - = keine signifikante Abweichung

± = schwach signifikante Abweichung

	IgA		lgIgA		IgG		lgIgG	
	D	G	D	G	D	G	D	G
Anzahl der Proben	691	667	691	667	691	667	691	667
Arithmetisches Mittel	2,43	2,44	0,38	0,38	0,36	0,37	-0,44	-0,44
Geometrisches Mittel	2,39	2,39	0,38	0,38	0,36	0,36	-0,44	-0,44
Median	2,37	2,37	0,37	0,37	0,35	0,36	-0,44	-0,44
Standardabweichung	0,46	0,53	0,07	0,09	0,05	0,06	0,06	0,07
Streufaktor	1,18	1,22	1,05	1,06	1,15	1,17	1,11	1,13
Interdezilbereich	0,93	1,14	0,17	-,10	0,12	0,13	0,15	0,15
Schiefe	2,90	2,21	0,81	0,42	1,96	2,51	0,83	0,89
I.W. in %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Exzeß	24,04	15,34	7,58	6,59	12,79	17,25	6,12	8,07
I.W. in %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Normalverteilung	+	+	-	-	+	+	±	±
I.W. in %	0,00	0,00	1,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

3.2.2. Graphische Darstellung der Verteilung der Meßwerte

Die relativen Häufigkeiten der Verteilung der unstandardisierten nicht logarithmierten und logarithmierten IgA-, IgG- und Gesamteiweiß-Meßwerte werden in den Abbildungen 9 bis 14 graphisch dargestellt. Da die statistische Analyse der Verteilungen zwischen den beiden Orten Düsseldorf und Gummersbach hinsichtlich der Untersuchung auf eine Normalverteilung keine tendenziellen Unterschiede aufzeigen konnte, haben wir für die graphische Wiedergabe der Verteilung die Meßwerte aller Speichelproben gemeinsam aufgeführt.

Wie aus den Parametern der Verteilung hervorgeht, zeigen nur die Graphen der logarithmierten Werte eine Angleichung an die GAUSSsche Normalverteilungskurve, während bei den nicht logarithmierten Werten keine Anpassung an die Normalverteilung vorliegt.

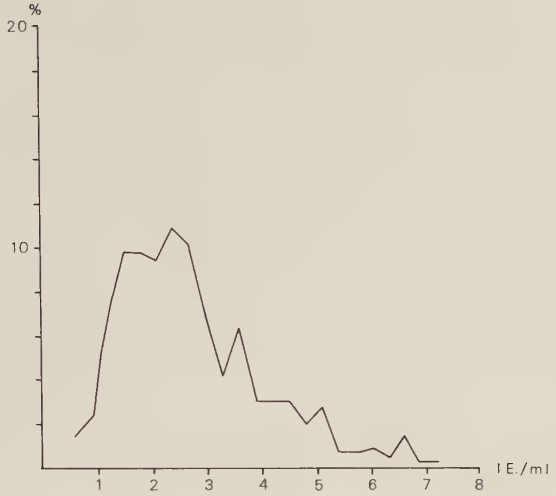

Abb.9: Relative Häufigkeitsverteilung der unlogarithmierten IgA-Werte aller Speichelproben

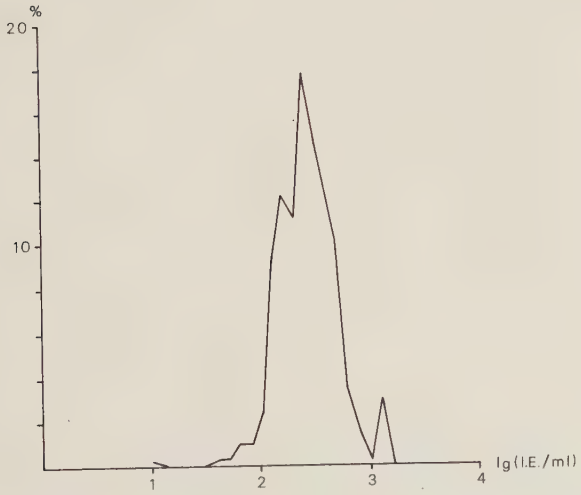

Abb.10: Relative Häufigkeitsverteilung der logarithmierten IgA-Werte aller Speichelproben

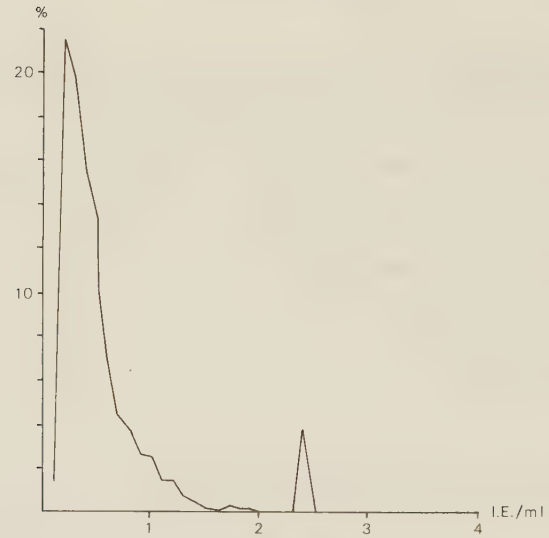

Abb.11: Relative Häufigkeitsverteilung der unlogarithmierten IgG-Werte aller Speichelproben

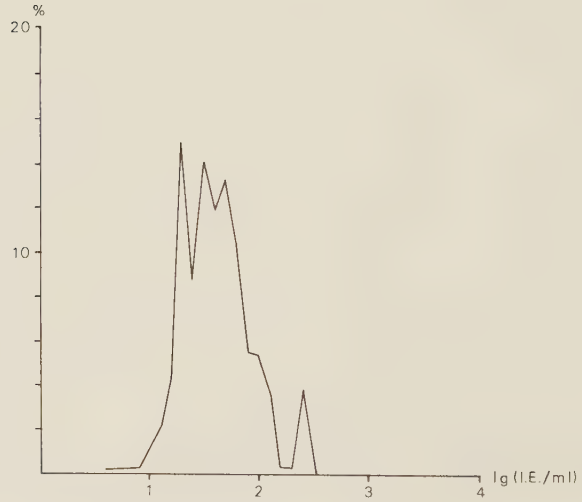

Abb.12: Relative Häufigkeitsverteilung der logarithmierten IgG-Werte aller Speichelproben

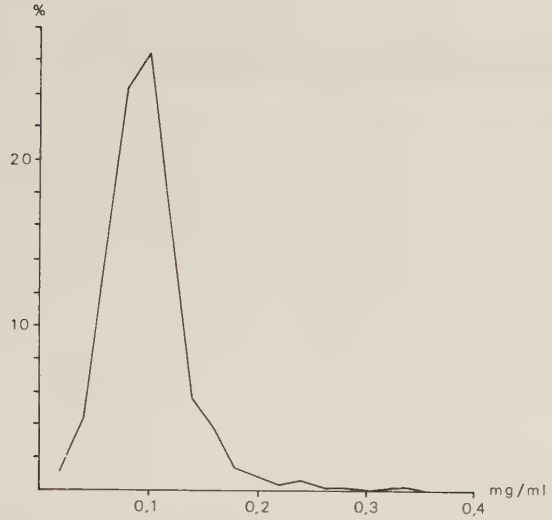

Abb.13: Relative Häufigkeitsverteilung der unlogarithmierten Gesamteiweißwerte aller Speichelproben

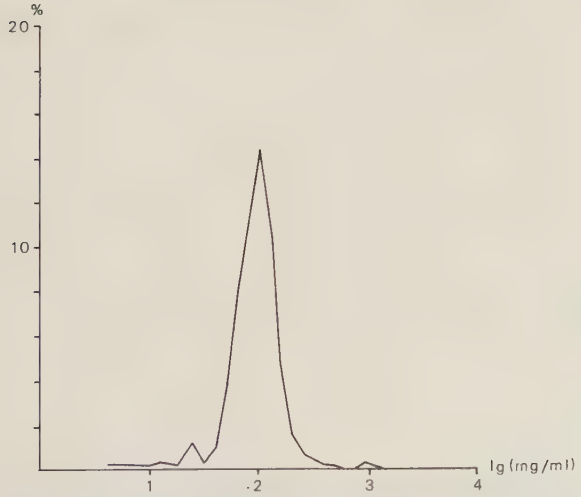

Abb.14: Relative Häufigkeitsverteilung der logarithmierten Gesamteiweißwerte aller Speichelproben

3.3. Jahreszeitlicher Verlauf der Immunglobulinwerte

Abb.15: Jahreszeitlicher Verlauf der IgA-Meßwerte in Düsseldorf und Gummersbach zusammen
----- gesunde Kinder ..... erkrankte Kinder

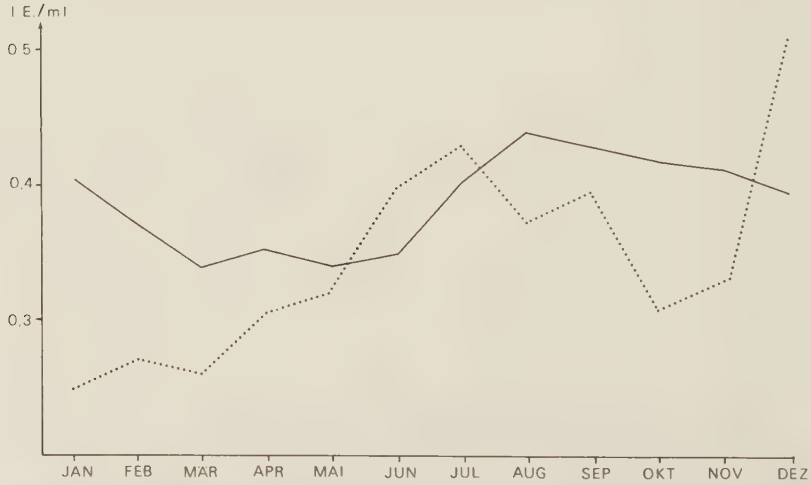

Abb.16: Jahreszeitlicher Verlauf der lgIgA-Meßwerte in Düsseldorf und Gummersbach zusammen
----- gesunde Kinder ..... erkrankte Kinder

Abb.17: Jahreszeitlicher Verlauf der IgA-Meßwerte in Düsseldorf
----- gesunde Kinder ..... erkrankte Kinder

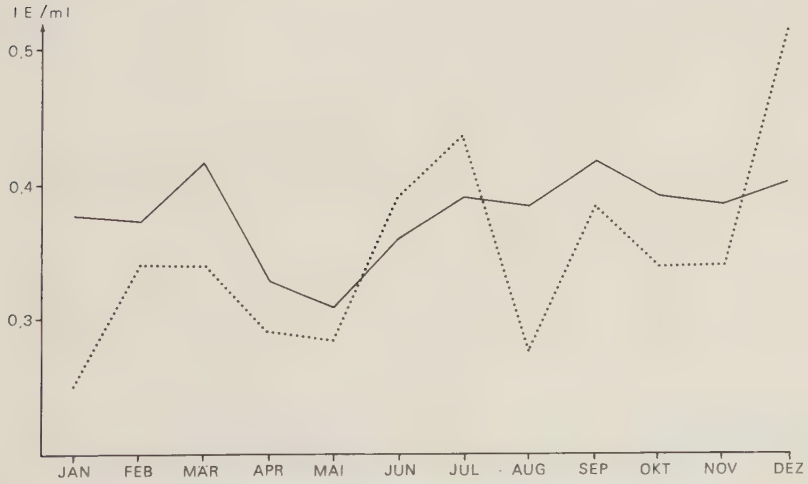

Abb.18: Jahreszeitlicher Verlauf der lgIgA-Meßwerte in Düsseldorf
----- gesunde Kinder ..... erkrankte Kinder

Abb.19: Jahreszeitlicher Verlauf der unstandardisierten IgA-Meßwerte in Gummersbach
----- gesunde Kinder ..... erkrankte Kinder

Abb.20: Jahreszeitlicher Verlauf der unstandardisierten lgIgA-Meßwerte in Gummersbach
----- gesunde Kinder ..... erkrankte Kinder

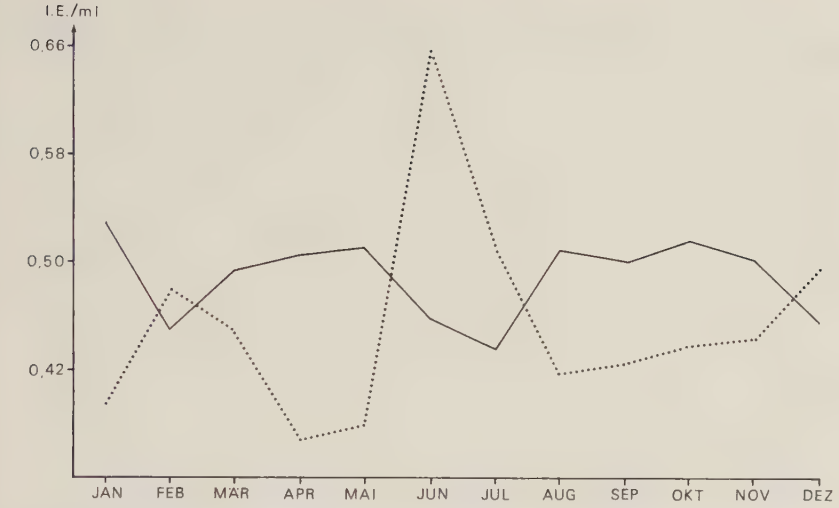

Abb.21: Jahreszeitlicher Verlauf der unstandardisierten IgG-Meßwerte in Düsseldorf und Gummersbach zusammen
----- gesunde Kinder ..... erkrankte Kinder

Abb.22: Jahreszeitlicher Verlauf der unstandardisierten lgIgG-Meßwerte in Düsseldorf und Gummersbach zusammen
----- gesunde Kinder ..... erkrankte Kinder

Abb.23: Jahreszeitlicher Verlauf der unstandardisierten IgG-Meßwerte in Düsseldorf
----- gesunde Kinder ..... erkrankte Kinder

Abb.24: Jahreszeitlicher Verlauf der unstandardisierten lgIgG-Meßwerte in Düsseldorf
----- gesunde Kinder ..... erkrankte Kinder

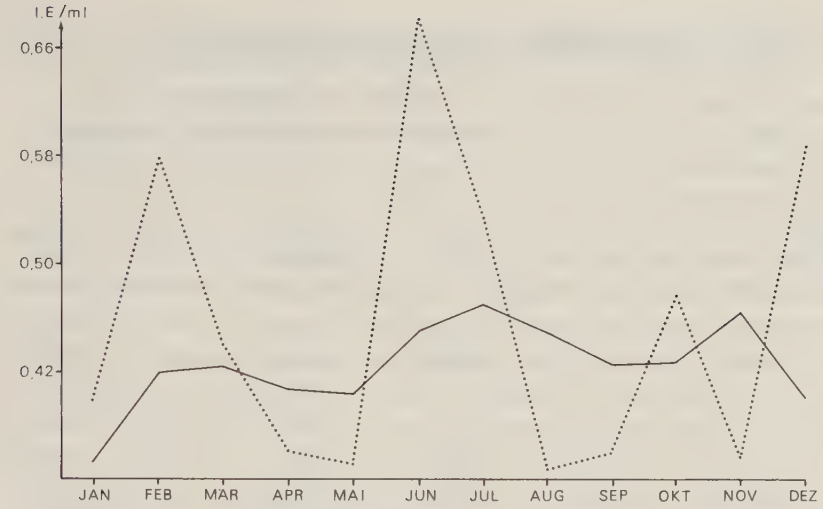

Abb.25: Jahreszeitlicher Verlauf der unstandardisierten IgG-Meßwerte in Gummersbach
----- gesunde Kinder ..... erkrankte Kinder

Abb.26: Jahreszeitlicher Verlauf der unstandardisierten lgIgG-Meßwerte in Gummersbach
----- gesunde Kinder ..... erkrankte Kinder

3.4. Vergleich der Meßwerte zwischen den beiden Orten

Es sollte geprüft werden, ob zwischen den untersuchten Speichelproben hinsichtlich der Wohnorte der Kinder in Düsseldorf oder Gummersbach signifikante Unterschiede im Immunglobulingehalt bestehen.

Zunächst ermittelten wir dies mit Hilfe des U-Tests, um eine zentrale Tendenz der Meßwerte zu erhalten. Bei diesem von MANN und WITHNEY entwickelten Prüfverfahren werden nicht die Meßwerte selbst, sondern ihre Rangplätze für die Rechnung verwendet. Der U-Test berücksichtigt damit nur die Anordnung der Meßwerte in den beiden Stichproben, wobei als Mittel der Median getestet wird. Obwohl der U-Test somit auf einen Teil der durch das Experiment gegebenen Information verzichtet, hat er eine hohe "Effizienz" von 95 %. Man versteht darunter das Verhältnis der für den Signifikanznachweis erforderlichen Stichprobenumfänge bei einem parametrischen und einem parameterfreien Prüfverfahren.

Der U-Test basiert nicht auf Annahmen über die Verteilungsform der Variablen. Er setzt nur voraus, daß die Variable, die in zwei unabhängigen Stichproben gemessen wird, stetig ist und in den Stichproben die gleiche Verteilungsform besitzt, sofern Medianunterschiede geprüft werden sollen. Die Prüfgröße Z ergibt sich aus dem Vergleich der kumulativen relativen Häufigkeiten der beiden Stichproben.

Aus Tabelle 5 ist zu ersehen, daß zwischen den unstandardisierten, standardisierten, unlogarithmierten und logarithmierten IgA-Werten im Hinblick auf einen Ortsunterschied zwischen Düsseldorf und Gummersbach bezüglich des Mittels (Medianvergleich) kein signifikanter Unterschied nach dem U-Test besteht.

Tabelle 5: Auswertungsergebnisse der Unterschiede der Meßwerte zwischen den Orten Düsseldorf (1) und Gummersbach (2) nach dem U-Test für
P = 0,05 mit Z = 1,96

Probe	Ort	Anzahl der Stich-proben	Median	Z	I.W. in %	Signi-fikanz
IgA unst.	1	691	2,280	0,980	32,70	-
	2	673	2,403			
lgIgA unst.	1	691	0,358	0,996	31,94	-
	2	673	0,381			
IgG unst.	1	693	0,306	5,295	0	+++
	2	669	0,385			
lgIgG unst.	1	693	-0,515	5,295	0	+++
	2	669	-0,415			
GEW	1	691	0,083	0,942	34,60	-
	2	669	0,087			
lgGEW	1	691	-1,083	0,943	34,59	-
	2	669	-1,062			
IgA stand.	1	691	2,370	0,495	62,05	-
	2	667	2,370			
lgIgA stand.	1	691	-1,625	0,495	62,05	-
	2	667	-1,625			
IgG stand.	1	691	0,350	2,492	1,27	+
	2	667	0,360			
lgIgG stand.	1	691	-2,456	2,492	1,27	+
	2	667	-2,444			

Die unlogarithmierten und logarithmierten nicht standardisierten Werte des IgG zeigen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Mittelwertvergleiches zwischen den Speichelproben aus Düsseldorf und Gummersbach. Die standardisierten IgG-Werte sind nach dem U-Test ebenfalls signifikant voneinander verschieden auf dem 5 % - Niveau, jedoch sind die Differenzen schwächer ausgeprägt als für die unstandardisierten Werte. Die Konzentrationen der Speichelproben der Kinder aus Düsseldorf zeigten jeweils ein höheres IgG.

Eine parametrische Untersuchung der Ortsunterschiede erfolgte mit Hilfe der Varianzanalyse (F-Test). Zur Grundlage aller Signifikanztests gehört eine Ausgangs- oder Nullhypothese und eine Alternativhypothese. Wird ein von der Nullhypothese in Richtung Alternativhypothese abweichendes Ergebnis beobachtet, für das die Wahrscheinlichkeit P kleiner ist als die Irrtumswahrscheinlichkeit, so ist man berechtigt, die Nullhypothese als unzutreffend zu betrachten und sich für die Alternativhypothese zu entscheiden. Diese Varianzanalyse soll ergänzend zu den parameterfreien Tests durchgeführt werden.

Wir gingen bei unserer Auswertung von folgenden zwei Hypothesen aus:

Nullhypothese: Zwischen den Stichproben der beiden Orte Düsseldorf und Gummersbach bestehen keine Mittelwertsunterschiede der IgA- und IgG-Meßwerte.

Alternativhypothese: Zwischen den Stichproben der beiden Orte Düsseldorf und Gummersbach bestehen Mittelwertsunterschiede der IgA- und IgG-Meßwerte.

Voraussetzung für die Durchführung einer einfachen Varianzanalyse mit dem F-Test ist, daß die in den Gruppen zusammengefaßten Meßwerte unabhängige Zufallsstichproben aus normalverteilten Grundgesamtheiten sind, die die gleiche Varianz σ^2 haben. Daher mußten folgende Voruntersuchungen durchgeführt werden:

1. Prüfung auf Normalverteilung der Zufallsvariable mit dem Chiquadrattest
2. Prüfung auf homogene Varianz beider Stichproben mit dem BARLETT-Test

Obwohl die Varianzanalyse von der Annahme ausgeht, die Beobachtungswerte seien normal verteilt, sind auch gewisse Abweichungen von der Normalverteilung erlaubt, wenn die Stichprobenumfänge nur wenig voneinander abweichen. Unter denselben Bedingungen haben auch moderate Abweichungen von der Annahme der gleichen Varianz keinen wesentlichen Einfluß auf den F-Test zur Prüfung der Ausgangshypothese der gleichen Mittelwerte zwischen den Orten Düsseldorf und Gummersbach.

In jedem Fall soll die Voraussetzung erfüllt sein, daß die in den Gruppen zusammengefaßten Beobachtungswerte Zufallsstichproben sind. Durch die Auswahl der Probanden aus einer bestimmten Altersgruppe, die unabhängig von den zu untersuchenden Immunglobulinwerten im Speichel erfolgte, kamen wir dieser Forderung nach.

Wie aus den Parametern der Verteilung in Tabelle 3 hervorgeht, die für die unlogarithmierten und logarithmierten Werte ermittelt wurden, sind nur die logarithmierten Werte nahezu normalverteilt. Wir führen die einfache Varianzanalyse mit dem F-Test aus diesem Grund nur für die Logarithmen der unstandardisierten Werte durch.

Die Auswertungsergebnisse des F-Tests sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Für die logarithmierten IgA-Werte ist die Prüfgröße F etwa gleich 1, es trifft also unsere Nullhypothese zu, und es besteht keine signifikante Abweichung der lgIgA-Werte zwischen den Speichelproben aus Düsseldorf und Gummersbach hinsichtlich ihrer Mittelwerte.

Tabelle 6: Auswertungsergebnisse der Unterschiede der Meßwerte zwischen den Orten Düsseldorf (1) und Gummersbach (2) nach dem F-Test und X^2-Test nach BARLETT (BARLETT-Test auf Varianzgleichheit)

Probe	Ort	Anzahl der Stich-proben	geom. Mittel	Streu-faktor	Vertrau-ensber. d. Mittels (95 %)	Stand. abw.
lgIgA	1	691	2,37	1,88	2,26 - 2,48	± 0,29
	2	673	2,42	1,82	2,31 - 2,53	± 0,32

Probe	Chiqua-drat	F.G.	I.W. in %	F	I.W. in %	Signi-fikanz
lgIgA	2,036	1	15,26	0,33	57,30	-

Probe	Ort	Anzahl der Stich-proben	geom. Mittel	Streu-faktor	Vertrau-ensber. d. Mittels (95 %)	Stand. abw.
lgIgG	1	693	0,33	1,94	0,32 - 0,35	± 0,29
	2	669	0,41	2,08	0,39 - 0,43	± 0,32

Probe	Chiqua-drat	F.G.	I.W. in %	F	I.W. in %	Signi-fikanz
lgIgG	6,08	1	1,37	29,96	1,37	+

Der F-Test ergibt für die logarithmierten IgG-Werte eine sehr große Prüfgröße F, die wesentlich größer ist als der tabellarische Grenzwert für die Signifikanzschwelle P = 0,05. Damit könnte ausgesagt werden, daß die Orte Düsseldorf und Gummersbach hinsichtlich der logarithmierten IgG-Werte signifikant voneinander abweichen, auch auf dem 5 % - Niveau. Dabei liegen die IgG-Konzentrationen im Nativ-Speichel der Kinder aus Düsseldorf über denen der Kinder aus Gummersbach.

3.5. Weitere Einflußfaktoren auf die Meßwerte

Um die Rolle der Einflußfaktoren auf die IgA- und IgG-Meßwerte festzustellen, wendeten wir die schrittweise multiple Regression an. Ziel dieses Verfahrens der multiplen linearen Regression ist es, eine abhängige Variable durch eine optimale Kombination anderer unabhängiger Variablen vorherzusagen. Dies betrifft hier IgA und IgG als die unabhängigen Größen.

Wenn es gilt, die Rangfolge der Wichtigkeit der einzelnen unabhängigen Variablen für die Vorhersage der abhängigen Variablen zu bestimmen, wird die multiple Regression im allgemeinen schrittweise angewandt. Man benennt Variablen, von denen man annimmt, daß sie die abhängige Variable beeinflussen. Aus der Gesamtmenge der unabhängigen Variablen werden dabei schrittweise diejenigen ausgewählt, die die abhängige Variable am besten voraussagen. Die Reihenfolge der ausgewählten unabhängigen Variablen entspricht dann der Rangfolge bezüglich der Stärke der Korrelation mit der abhängigen Variablen.

Voraussetzung ist jedoch, daß die unabhängigen Variablen untereinander nicht korrelieren. Hierfür wurden nach dem verteilungsfreien Verfahren nach KENDALL die Rangkorrelationskoeffizienten berechnet. τ entspricht von seiner Aussage her dem Korrelationskoeffizienten r bei normal verteilten Stichproben. Wie die Analyse unserer Fragebogenvariablen zeigt, ist eine fehlende Korrelation in unserem Fall eine kaum anzutreffende Voraussetzung (Tab.7).

Tabelle 7: Rangkorrelationskoeffizienten ausgewählter Variablenkombinationen des Fragebogens

Variable 1	Variable 2	τ	Anzahl der Beobachtungen
Anzahl der Kinder im Haushalt	Anzahl der Personen im Haushalt	0,754	90
	Beruf des Vaters	0,149	86
	Beruf der Mutter	0,295	80
Wohnungsgröße	Anzahl Personen i.H.	0,295	96
	Anzahl Kinder i.H.	0,211	86
	Anzahl Zimmer i.H.	0,563	97
	Beruf des Vaters	0,109	90
	Beruf der Mutter	0,140	88
Bedroomsharing	Anzahl Kinder i.H.	0,447	82
	Wohnungsgröße	0,116	81
	Beruf des Vaters	0,174	81
Raucherhaushalt	Wohnungsgröße	0,054	93
	Anzahl Schlafzimmer	0,003	95
	Beruf des Vaters	0,034	93
Anzahl gerauchter Zigaretten p.d.	Wohnungsgröße	0,004	91
	Anzahl Schlafzimmer	0,003	93
	Beruf des Vaters	0,051	91
Beruf des Vaters	Beruf der Mutter	0,003	85
Schulbildung Vater	Beruf des Vaters	0,554	90
Schulbildung Vater	Schulbildung Mutter	0,587	83
Schulbildung Mutter	Beruf der Mutter	0,221	83
Grippe des Kindes im letzten Jahr	Bronchitis des Kindes im letzten Jahr	0,650	76
Erkältungen d. Kindes i.letzt.Jahr	Erkältungen mit Bronchitis d.K. i.l.Jahr	0,169	78
Grippe u. Bronchitis des Kindes im letzten Jahr	Wohnungsgröße	0,118	72
	Anzahl Kinder i.H.	0,185	68
	Bedroomsharing	0,099	65
	Raucherhaushalt	0,180	72
	Spielort des Kindes	0,163	74
	Erkältungen u. Husten	0,135	75

Deshalb empfahl sich die Bildung von aggregierten Größen, die untereinander nur noch schwach korrelieren (Tab.8). Diese Größen werden auch als Indices bezeichnet und ergeben Folgendes für unseren Fragebogen:

1. Gesundheitszustand
2. Tagesluftqualität
3. Sozialstatus

ad 1. Gesundheitszustand
Der allgemeine Gesundheitszustand ergab sich aus den im letzten Jahr vor Beginn der Speichelabnahmen aufgetretenen Erkankungen und den überhaupt durchgemachten Krankheiten des Kindes.

ad 2. Tagesluftqualität (abgeschätzte Verweildauer)
Die Tagesluftqualität, der das Kind ausgesetzt ist, wurde aus folgenden Parameter ermittelt:
SCHLAFLUFTQUALITÄT entsprechend dem für das Kind vorhandenen Schlafraum und der Anzahl der Personen, die mit dem Kind im selben Raum schlafen.
WOHNLUFTQUALITÄT nach der Größe der Wohnung, der Anzahl der Zimmer, der Anzahl der Personen im Haushalt, der Art der Beheizung der Wohnung sowie dem Zigarettenkonsum im Haushalt des Kindes.
SPIELLUFTQUALITÄT nach dem Aufenthalt des Kindes in seiner Freizeit, also ob mehr Zimmerluft oder Frischluft und welche Art Frischluft eingeatmet wird.

ad 3. Sozialstatus
Der soziale Status, in dem das Kind aufwächst, wurde aus dem Beruf der Eltern und deren Ausbildungsstand errechnet, wobei eine entsprechende Zusammenfassung von Berufsgruppen zugrunde gelegt werden mußte.

Die Zusammenfassung der Vielzahl von Fragebogenvariablen zu diesen drei Indices erwies sich auch deshalb als günstig, weil eine Reihe von Fragebögen nicht vollständig beantwortet waren. Die Gesamtzahl der auswertbaren Fragebögen würde ansonsten zu gering, um eine sinnvolle Aussage zu ermöglichen. Durch Plausi-

bilitätsannahmen wurde in den Indices dieses Problem etwas reduziert, jedoch können letztlich in die schrittweise multiple Regression nur 79 Probanden eingehen, da das angewandte Verfahren keine fehlenden Angaben verarbeiten kann.

Durch die relativ geringen Stichprobenumfänge und die Subjektivität eines Teils der Fragebogenantworten ist die Aussage mit Vorsicht zu werten.

Tabelle 8: Korrelationsmatrix der Indices
a) parametrisch nach PEARSON (r)
b) nicht parametrisch nach KENDALL (τ)

1 = Geschlecht 3 = Tagesluftqualität
2 = Sozialstatus 4 = Gesundheitszustand

r \ τ	1	2	3	4
1		0,233	-0,097	-0,185
2	-0,06		-0,233	-0,146
3	-0,11	0,33		-0,038
4	-0,23	-0,16	0,04	

Die Korrelation von Sozialstatus und Tagesluftqualität ist schwach signifikant von 0 verschieden, sie ist mit r = 0,33 jedoch nicht sehr hoch. Untersucht man diese Korrelation bei Anwendung eines verteilungsfreien Verfahrens nach KENDALL, so schwächt sie sich auf 0,233 ab und ist nicht mehr signifikant von 0 verschieden. Entsprechendes trifft für die Beziehung zwischen Geschlecht und Sozialstatus zu, die aber offensichtlich zufällig ist. Die Anwendung der schrittweisen multiplen Regression ist dennoch möglich, da alle anderen Variablen relativ unkorrelierende Einflußgrößen darstellen.

Tabelle 9: Korrelationsmatrix der Immunglobulinparameter zu den Indices nach PEARSON (r)

1 = Geschlecht
2 = Sozialstatus
3 = Tagesluftqualität
4 = Gesundheitszustand

	lgIgA unst.	lgIgA stand.	lgIgG unst.	lgIgG stand.
1	-0,17	-0,08	-0,17	-0,15
2	-0,23	-0,02	-0,20	-0,03
3	-0,20	-0,05	-0,22	-0,08
4	0,15	-0,10	0,10	-0,15

In Tabelle 9 werden die Korrelationen der Indices zu den mittleren Werten der unstandardisierten und standardisierten logarithmierten IgA- und IgG-Meßwerte der untersuchten Kinder aufgeführt. Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen, jedoch sind einige Tendenzen plausibel.

Für die unstandardisierten lgIgA- und lgIgG-Werte ließen sich bei den männlichen Kindern leicht erhöhte Werte vermuten, wo bei jedoch keine Signifikanz besteht. Die Rangkorrelationskoeffizienten für den Sozialstatus und die Tagesluftqualität deuten an, daß ein niedriger Sozialstatus und eine schlechte Tagesluftqualität mit wenig erhöhten IgA- und IgG-Werten verbunden sind. Weiterhin können bei einem relativ labilen Gesundheitszustand der Kinder, die häufiger erkrankt waren, leicht erhöhte Immunglobulinwerte im Mittel ihrer Logarithmen beobachtet werden.

Die Berechnungen der standardisierten lgIgA- und lgIgG-Werte zeigen noch schwächere Beziehungen zu den geprüften Einflu3-

größen und sollten aufgrund ihrer geringen Aussagekraft nicht tendenziell interpretiert werden.

Die Regressionsanalysen (Tab.10 - 13) setzen die genannten vier Einflußgrößen in eine gemeinsame lineare Beziehung zu den jeweils aufgeführten Immunglobulinwerten der Probanden.

Es zeigt sich dabei, daß für die mittleren Werte des lgIgA der multiple Korrelationskoeffizient R = 0,33 nicht signifikant ist. Die einzelnen Regressionsgewichte, die mit dem T-Test auf Abweichung von Null geprüft werden, haben demnach keinen signifikanten Einfluß auf die lgIgA-Werte. Eine noch schwächere Beziehung läßt sich für die standardisierten lgIgA-Werte zu den gebildeten Einflußgrößen beobachten.

Auch bei den unstandardisierten und standardisierten lgIgG-Werten können wir anhand der Regressionsanalyse zu keiner der vier Einflußgrößen einen signifikanten Zusammenhang erkennen, da die multiplen Korrelationskoeffizienten R = 0,321 und R = 0,255 nicht signifikant sind.

Tabelle 10: Regressionsanalyse der unstandardisierten lgIgA-Werte

Index	Regressions-koeffizient	Standardab-weichung von	T	I.W. in %
1	-0,06	±0,05	-1,18	24,06
2	-0,04	±0,04	-1,06	29,30
3	-0,04	±0,03	-1,18	24,32
4	0,008	±0,01	0,66	51,96

Umfang der Stichproben: 79
Konstante: a = 2,593
multipler Korrelations-
koeffizient: R = 0,33
R^2 = 0,1

Varianzanalyse: F = 1,56
I.W. = 19,79 %

1 = Geschlecht
2 = Sozialstatus
3 = Tagesluftqualität
4 = Gesundheitszustand

Tabelle 11: Regressionsanalyse der standardisierten lgIgA-Werte

Index	Regressions-koeffizient	Standardab-weichung von	T	I.W. in %
1	-0,0076	±0,009	-0,82	42,30
2	-0,00066	±0,007	-0,09	88,69
3	-0,0022	±0,006	-0,35	72,38
4	-0,0020	±0,002	-0,86	39,76

Umfang der Stichproben: 79
Konstante: a = 2,413
multipler Korrelations-
koeffizient: R = 0,157
R^2 = 0,025

Varianzanalyse: F = 0,32
I.W. = 86,21 %

1 = Geschlecht
2 = Sozialstatus
3 = Tagesluftqualität
4 = Gesundheitszustand

Tabelle 12: Regressionsanalyse der unstandardisierten lgIgG-Werte

Index	Regressions-koeffizient	Standardab-weichung von	T	I.W. in %
1	-0,09	±0,08	-1,25	21,35
2	-0,04	±0,06	-0,76	45,63
3	-0,08	±0,05	-1,47	14,49
4	0,008	-0,02	0,40	68,90

Umfang der Stichproben: 79
Konstante: a = 1,936
multipler Korrelations-
koeffizient: R = 0,321
R^2 = 0,1

Varianzanalyse: F = 1,46
I.W. = 22,60 %

1 = Geschlecht
2 = Sozialstatus
3 = Tagesluftqualität
4 = Gesundheitszustand

Tabelle 13: Regressionsanalyse der standardisierten lgIgG-Werte

Index	Regressions-koeffizient	Standardab-weichung von	T	I.W. in %
1	-0,0107	±0,0075	-1,43	15,56
2	-0,0007	±0,0056	-0,13	86,68
3	-0,003	±0,0052	-0,58	56,83
4	-0,0026	±0,0019	-1,37	17,45

Umfang der Stichproben: 79
Konstante: a = 1,601
multipler Korrelations-
koeffizient: R = 0,255
R^2 = 0,065

Varianzanalyse: F = 0,89
I.W. = 47,97 %

1 = Geschlecht
2 = Sozialstatus
3 = Tagesluftqualität
4 = Gesundheitszustand

Nachdem wir den Einfluß der drei Indices Sozialstatus, Tagesluftqualität und Gesundheitszustand, die aus mehreren Fragebogenvariablen gebildet wurden, auf die im Speichel der untersuchten Kinder gefundenen Immunglobulinwerte ermittelt haben, sollen nun einige Fragebogenvariablen im einzelnen geprüft werden. Die Einflußfaktoren Rauchen, gesunde Probanden, akut und chronisch kranke Probanden werden mit dem verteilungsfreien U-Test genauer untersucht. Eine varianzanalytische Prüfung würde aufgrund der nicht normal verteilten Daten und der Varianzhomogenität der jeweiligen Stichproben unzuverlässige Ergebnisse liefern. Die von uns erhaltenen Ergebnisse sind in den Tabellen 14 - 15 aufgeführt.

Bei der Prüfung mit dem U-Test, ob zwischen den Rauchgewohnheiten im Haushalt, in dem die untersuchten Kinder aufwachsen, und deren IgA- und IgG-Gehalt im Speichel ein Zusammenhang besteht, konnten keine Signifikanzen aufgezeigt werden. Wir konnten dabei feststellen, daß selbst bei einem hohen Zigarettenkonsum der dem Haushalt des Kindes angehörenden Personen ein signifikanter Unterschied zu der Gruppe von Kindern, die in einem Nichtraucherhaushalt aufwachsen, nicht nachgewiesen werden kann (Tab.14).

Die Immunglobulinwerte der Kinder, die nach den Aussagen des Fragebogens völlig gesund waren, wurden mit den Werten der Kinder verglichen, die gelegentlich akute Erkältungskrankheiten hatten, und denjenigen, die sehr häufig unter Husten, Schnupfen und grippalen Infekten zu leiden hatten. Wir konnten signifikante Unterschiede zwischen den gesunden Kindern und den sehr häufig erkrankten Kindern feststellen, wobei die gesunden Kinder ein etwas erniedrigteres IgA wie auch einen schwächeren IgG-Spiegel aufwiesen als die häufig kranken (Tab.15). Beide Gruppen zeigten zu den gelegentlich erkrankten Kindern jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 14: Auswertungsergebnisse der Unterschiede der Meßwerte zwischen den Kindern, die in einem Nichtraucherhaushalt (1), die in einem Haushalt mit einem Zigarettenkonsum unter 20 Stück pro Tag (2) und in einem Haushalt mit über 20 gerauchten Zigaretten pro Tag (3) aufwachsen nach dem U-Test für P = 0,05 mit Z = 1,96

Probe	Ort	Anzahl der Stichproben	Median	Z	I.W. in %	Signifikanz
lgIgA	1	27	0,364	0,384	70,06	-
	2	21	0,307	0,381	70,35	-
	3	15	0,360	0,112	91,06	-
lgIgG	1	27	-0,448	0,551	58,18	-
	2	21	-0,524	0,171	86,45	-
	3	15	-0,466	0,401	68,84	-
lgIgA stand	1	27	0,366	0,197	84,35	-
	2	21	0,374	0,538	59,05	-
	3	15	0,376	1,011	31,21	-
lgIgG stand	1	27	-0,448	0,037	94,20	-
	2	21	-0,447	0,853	39,36	-
	3	15	-0,456	0,722	47,03	-

Tabelle 15: Auswertungsergebnisse der Unterschiede der Meßwerte zwischen den sehr häufig an Erkältungskrankheiten leidenden (1), den gesunden (2) und den gelegentlich kranken Kindern (3) nach dem U-Test für O = 0,05 mit Z = 1,96

Probe	Ort	Anzahl der Stichproben	Median	U_{err}	U_{tab}	Signifikanz
lgIgA	1	10	0,489	18,5	23	+
	2	10	0,313	45,5	39	-
	3	17	0,316	77,0	39	-
lgIgG	1	10	-0,357	37,5	30	+
	2	11	-0,566	57,5	42	-
	3	16	-0,517	81,0	47	-
lgIgA stand	1	10	0,374	33,5	23	+
	2	10	0,387	57,5	39	-
	3	15	0,381	65,0	39	-
lgIgG stand	1	10	-0,459	29,5	26	+
	2	11	-0,433	52,5	42	-
	3	16	-0,442	81,0	47	-

4. DISKUSSION

Aus epidemiologischen Studien von SCHLIPKÖTER und Mitarbeitern wurde bekannt, daß bei Schulkindern aus Köln die IgA-Werte im Nativspeichel höhere Durchschnittskonzentrationen aufwiesen, als sie im Vergleich bei Kontrollprobanden aus Gummersbach feststellen konnten (32).

Unser Interesse galt der Frage, ob eine Abhängigkeit der Jahreszeit auf den Immunglobulinspiegel im Speichel von 7- bis 8jährigen Kindern vorliegt. Es sollte berücksichtigt werden, daß die oben genannten Unterschiede zwischen mehr und weniger stark umweltbelasteten Gebieten bestehen. Dazu wurden Kinder aus Düsseldorf und Gummersbach untersucht, wobei angenommen wurde, daß Düsseldorf und Köln in ihrer Umweltbelastung vergleichbar sind.

Wir stellten fest, daß zwischen Düsseldorf und Gummersbach im IgA-Gehalt des Speichels von 7- bis 8jährigen Kindern keine Unterschiede bestehen (Tab.5 u. 6). Es ist demnach wahrscheinlich, daß zwischen Düsseldorf und Köln Unterschiede in der Umweltbelastung vorhanden sind, was durch weitere Untersuchungen geklärt werden müßte.

Bei der von uns durchgeführten Bestimmung der IgG-Konzentrationen im Speichel derselben Kinder konnten wir jedoch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Städten nachweisen. Die Werte der stärker belasteten Kinder aus Düsseldorf lagen dabei höher als die der Kontrollgruppe aus Gummersbach (Tab.5 u. 6).

Zur Frage der jahreszeitlichen Schwankungen im IgA-Spiegel der untersuchten Kinder erscheint also der Wohnort der Kinder zunächst von untergeordneter Bedeutung. Wir betrachteten die Verlaufskurven der IgA-Konzentrationen über den Zeitraum eines Jahres, getrennt zwischen den Proben der Kinder, die zum Zeitpunkt der Abnahme völlig gesund waren, und denen, die an Infektionen der oberen Luftwege erkrankt waren.

Es bestehen deutliche jahreszeitliche Unterschiede in den IgA-Konzentrationen des Speichels aller gesunden Kinder aus Düsseldorf und Gummersbach zusammen. Wir stellten ein Maximum in den Monaten September/Oktober und ein Minimum im Monat Mai fest (Abb.15 u. 16). Es wird somit deutlich, daß der IgA-Spiegel in den Herbstmonaten bei gesunden Kindern ansteigt und zum Sommer hin wieder abfällt. Dies könnte vermutlich für eine gesteigerte IgA-Produktion im Sinne eines erhöhten lokalen Schutzmechanismus bei vermehrtem Antigenreiz in der zweiten Jahreshälfte sprechen.

Auch bei den zum Vergleich untersuchten Unterschieden im jahreszeitlichen Verlauf der IgG-Werte im Speichel der gesunden Kinder konnten Schwankungen festgestellt werden. Die Maxima traten von März bis Mai, von August bis November sowie im Januar auf, die Minima lagen im Februar, Juli und Dezember (Abb.21 u. 22). Bei der getrennten Darstellung der IgG-Werte von Düsseldorf und Gummersbach können auch im jahreszeitlichen Verlauf in Düsseldorf höhere Durchschnittskonzentrationen bei den gesunden Kindern beobachtet werden, als bei den gesunden Kindern aus Gummersbach. Die IgG-Werte erlauben jedoch keine eindeutigen Schlußfolgerungen über einen jahreszeitlichen Rhythmus, da der Verlauf der Mittelwertskonzentrationen nicht ausgeprägt genug ist (Abb.23 - 26).

Der jahreszeitliche Verlauf der IgA-Durchschnittskonzentrationen im Speichel der Kinder, die bei den monatlichen Abnahmen der Proben an einer Infektion der oberen Luftwege erkrankt waren, zeigt im Juli und Dezember seine Höhepunkte, während er in den anderen Monaten relativ niedriger liegt (Abb.15 u. 16). Die IgG-Konzentrationen der erkälteten Kinder haben ihre Maxima in den Monaten Februar, Juni und Dezember und lassen keine ausgeprägten Minima erkennen (Abb.21 u. 22).

Wie aus verschiedenen Untersuchungen bekannt ist, führen virale oder bakterielle Infektionen der oberen Atemwege zu einer vermehrten Produktion von S-IgA (15, 46). Auch wir fanden bei den

gesunden Kindern beider Städte (n = 40) niedrigere IgA-Konzentrationen, als bei sehr häufig an Erkältungskrankheiten leidenden Kindern (n = 10) (Tab.15). Diese vermehrte S-IgA-Produktion ist durch einen ständigen antigenen Stimulus viraler oder bakterieller Genese erklärt. Zu einer S-IgA-Verminderung würde es erst kommen, wenn bereits eine Schädigung der submukösen Bildungsstätten eingetreten ist. Eine solch schwere chronische Schädigung ist in dem von uns untersuchten Kollektiv nicht festgestellt worden. Diejenigen Kinder, die nur gelegentlich erkältet waren (n = 17), wiesen keinen höheren IgA-Gehalt im Speichel auf, als die gesunden Kinder (Tab.15).

Die aus unserem Fragebogen gewonnenen Faktoren der Tagesluftqualität, des Gesundheitszustandes und des Sozialstatus zeigen, daß bei schlechter Tagesluft und einem niedrigen Sozialstatus leicht erhöhte IgA- und IgG-Werte im Speichel der untersuchten Kinder vorliegen (Tab.9 - 14). Weiterhin werden bei einem labileren Gesundheitszustand wenig erhöhte IgA- und IgG-Konzentrationen beobachtet, wie bereits aufgeführt.

Der von uns weiterhin untersuchte Faktor Rauchen im Haushalt, in dem die Kinder aufwachsen, läßt keinen Einfluß auf die IgA- und IgG-Werte im Speichel der Kinder erkennen, selbst wenn in diesem Haushalt sehr stark geraucht wird (Tab.14).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Untersuchungen war es, Aufschluß über die jahreszeitlichen Schwankungen des Immunglobulinspiegels (IgA und IgG) im Speichel von Kindern aus Gebieten mit unterschiedlichen Umweltbelastungen zu gewinnen. Hierzu wurden die IgA- und IgG-Konzentrationen des Speichels bei 129 7- bis 8jährigen Kindern aus Düsseldorf und Gummersbach bestimmt und mittels eines Fragebogens die Häufigkeit von Infektionskrankheiten, Bronchitiden, Allergien, z.Z. bestehenden Erkältungskrankheiten und außerdem der sozioökonomische Status erfaßt. Es bestanden keine Unterschiede in der IgA-Konzentration im Speichel der Kinder zwischen Düsseldorf und Gummersbach. Bei den Kindern aus Düsseldorf lag die IgG-Konzentration im Speichel signifikant höher als bei Kindern aus Gummersbach.

Bei weiterer Auswertung der Untersuchungsergebnisse zeigte sich, daß die IgA-Konzentration im Speichel gesunder Kinder aus Düsseldorf und Gummersbach ein Maximum im September und Oktober und ein Minimum im Mai aufwiesen. Möglicherweise spielen hierbei im Herbst besonders starke Antigenstimulationen der Atemwege eine Rolle, ohne daß die Kinder erkrankt waren. Der IgA-Spiegel im Speichel derjenigen Kinder, die bei Abnahme der Speichelprobe an Erkältungskrankheiten litten, zeigte Anstiege im Juni, Juli und Dezember, während er in der übrigen Zeit des Jahres unter dem der gesunden Kinder lag.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. BIENENSTOCK, J.
TOMASI, T.B.
Secretory A-Globuline in normal urine
J. clin. Invest. 47, 1162 (1968)

2. BRANDZAEG, P.
FJELLANGER, I.
GJERULDSEN, S.T.
Human secretory immunglobulins I. Salivary secretions from individuals with normal or low levels of serum immunglobulins
Scand. J. Haematol. 12, 1 (1970a)

3. BRANDZAEG, P.
FJELLANGER, I.
GJERULDSEN, S.T.
Structure, synthesis and external transfer of mucosal immunglobulins
Ann. Immunol. 124C, 417 (1973)

4. BULL, M.D.
BIENENSTOCK, J.
TOMASI, T.B.
Studies on human intestinal Immunglobulin A
Gastroenterology 60, 370 (1971)

5. BURTIN, P.
HARTMANN, L.
HEREMANS, J.F.
Études immunichimiques et immuno-électrophorétiques of Macroglobulinémies
Revue fr. Etud. clin. biol. 2, 161 (1957)

6. CHODIRKER, W.B.
TOMASI, T.B.
Gamma Globulins: Quantitative relationship in human serum and nonvascular fluids
Science 142, 1080 (1963)

7. CRABBÉ, P.A.
CARBONARA, A.O.
HEREMANS, J.F.
The normal human intestinal mucosa as a major source of plasma cells containing A-Immunglobulin
Lab. Invest. 14, 235 (1965)

8. CRABBÉ, P.A.
HEREMANS, J.F.
The distribution of immunglobuli-containing cells along the human gastrointestinal tract
Gastroenterology 51, 305 (1966b)

9. EDITORIAL
Immunglobulinsynthesis by the human fetus
New Engl. J. Med. 277, 485 (1967)

10. EIBL, M.
Untersuchungen und Diagnose immunologischer Mangelerkrankungen
Wien. klin. Wschr. 84, 650 (1972)

11. EVERHART, D.L.
KLAPPER, B.
CARTER, W.H.
MOOS, S.
Evaluation of dental caries experience and salivary IgA in children age 3-7
Caries Res. 11, 211 (1977)

12. FERGUSON, P.B.
Circadian rhythm in human parotid flow rate and composition
Arch. oral. Biol. 18, 1155 (1973)

13. FURTH, R. van
SCHUIT, H.R.E.
HIJMANS, W.
The immunological development of the human fetus
J. exp. Med. 122, 1173 (1965)

14. GABL, F.
PASTNER, D.
Die immunologische Bedeutung von Immunglobulin A in Serum und Sekreten
Wien. klin. Wschr. 85, 397 (1973)

15. GENCON, R.J.
TAUBMANN, M.A.
Secretory A-antibodies induced by local immunisation
Nature, Lond. 221, 679 (1969)

16. GÖTZ, H.
Bedeutung der Immunolodie im Bereich der Atemwege
Atemwegs-Lungenkr. 2, 71 (1975)

17. GRABAR, P.
WILLIAMS, C.A.
Méthode, permettant l'étude conjuguées des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines. Application du sérum sanguin
Biochim. biophys. Acta 10, 193 (1953)

18. HAWORTH, J.C.
DILLING, L.
Concentration of A-Globulin in serum, saliva and nasopharyngeal secretions of infants and children
J. Lab. clin. Med. 67, 922 (1966)

19. HEREMANS, J.F.
HEREMANS, M.T.
SCHULTZE, H.E.
Isolation and description of a few properties of $ß_2$A-Globulin of human serum
Clin. Chem. 4, 96 (1959)

20. HEREMANS, J.F.
VAERMAN, J.P.
VAERMAN, C.
Studies on the immunglobulins of human serum: II. A study of the distribution of Anti-Brucella and Anti-Diphtheria antibody activities among yss-, y1s- and y2a-Globulin fractions
J. Immun. 91, 11 (1963)

21. HEREMANS, J.F.
Die biologische Bedeutung des exokrinen IgA-Immunglobulins
Vortrag, gehalten am 17.7.1969 in den Behringwerken, Marburg/Lahn

22. ISHIZAKA, K.
ISHIZAKA, T.
LEE, E.H.
FUDENBERG, H.
Immunochemical prcperties of human γA-Iso-Haemagglutinin: I. Comparison with γG- and γM-Globulin antibodies
J. Immun. 95, 197 (1965a)

23. ISHIZAKA, K.
ISHIZAKA, T.
LEE, E.H.
Immunochemical properties of human γA-Iso-Haemagglutinin: II. The effect reduction and alcylation
J. Immun. 95, 771 (1965b)

24. ISHIZAKA, K.
ISHIZAKA, T.
BORSOS, T.
Complement fixation by human Iso-Agglutinins: Fixation of C_1 by gamma G and gamma M but not by gamma A antibody
J. Immun. 97, 716 (1966)

25. KEIMOWITZ, R.J.
Immunglobulins in normal human tracheobronchial washings
J. Lab. clin. Med. 63, 54 (1964)

26. LINDSTROM, F.D.
FOLKE, L.E.A.
Salivary IgA in periodontal disease
Acta odont. scand. 31, 31 (1973)

27. MANCINI, G.
CARBONARA, A.O.
HEREMANS, J.F.
Immunological quantitation of antigens by single radial immun-diffusion
Immunochemistry 2, 235 (1965)

28. NEWCOMB, R.W.
NORMANSELL, D.
STANDWORTH, D.R.
A structural study of human exocrine IgA-Globulin
J. Immun. 101, 905 (1968)

29. REMINGTON, J.S.
VOSTI, K.L.
LIETZE, A.
ZIMMERMANN, A.L.
Serum proteins and antibody activities in human nasal secretions
J. clin. Invest. 43, 1613 (1964)

30. SCHELLER, S.
POSZ, A.
TUSTANOWSKY, J.
Der Einfluß einiger industrieller Faktoren auf das Verhalten von Mechanismen der unspezifischen Immunität und der Immunglobuline im Speichel
Zentbl. ArbMed. ArbSchutz Prophyl 1, 11 (1977)

31. SCHLIMOK, G.
Vergleichende immunochemische Proteinuntersuchungen in Seren und Tracheobronchialsekreten bei Kindern unter besonderer Berücksichtigung des Immunblobulin A
Med. Diss. München 1976

32. SCHLIPKÖTER, H.-W.
Effects of air pollution - Recent epidemiological findings in selected areas of Western Germany. In: Proceeding of the Fourth International Clean Air Congress 16. - 20.5.1977 in Tokio, Japan. Ed. S. Kasuga et al., pp.52-55. The Japanese Union of Air Pollution Prevention Associations (JUAPPA), Tokyo (1977)

33. SELLNER, J.C.
MERRILL, D.A.
CLAMAY, H.N.
Salivary immunglobulin and albumin. Development during the newborn period
J. Pediat. 72, 685 (1968)

34. SHANNON, I.L.
SUDDICK, R.P.
Effects of light and darkness on human parotid salivary flow rate and chemical composition
Arch. oral. Biol. 18, 601 (1973)

35. SOUTH, M.A.
COOPER, M.D.
WOLLHEIM, F.A.
The IgA-System
I. Studies on the transport and immunochemistry of IgA in the saliva
J. exp. Med. 123, 615 (1966)

36. SOUTH, M.A.
WOLLHEIM, F.A.
WARWICK, W.J.
The IgA-System
III. IgA-levels in the serum and saliva of pediatric patients - evidence for a local immunological system
J. Pediat. 71, 645 (1967)

37. TISELIUS, A.
Electrophoresis of serum globulin I
Biochem. J. 31, 313 (1937)

38. TOMASI, T.B.
ZIEGELBAUM, S.
The selective occurrence of γ_1A-Globulins in certain body fluids
J. clin. Invest. 42, 1552 (1963)

39. TOMASI, T.B.
TAN, E.M.
SOLOMON, A.
Characteristics of an immunsystem common to certain external secretions
J. exp. Med. 121, 101 (1965)

40. TOMASI, T.B.
BIENENSTOCK, J.
Secretory immunglobulins
Adv. Immunol. 9, 1 (1968)

41. TOMASI, T.B.
Resistance of IgA to proteolysis
Fed. Proc. 27, 617 (1968)

42. TOMASI, T.B.
Secretory immunglobulins
New Engl. J. Med. 287, 500 (1972)

43. TOURVILLE, D.R.
ADLER, R.H.
BIENENSTOCK, J.
TOMASI, T.B.
The Human secretory immunglobulin-system: Immunological localisation of γ_1A secretory "piece" and lactoferrin in normal human tissues
J. exp. Med. 129, 411 (1969)

44. TYMPNER, K.D.
Die Bedeutung der Immunglobuline (IgA und IgM) für die Diagnose und Therapie in der Kinderheilkunde
Med. Habil. München 1971

45. TYMPNER, K.D.
Die Bedeutung der quantitativen Immunglobulinbestimmung (IgA, IgM) für die Diagnose und Therapie von Infektionen in der Neugeborenen-Periode
Mschr. Kinderheilk. 119, 287 (1971)

46. TYMPNER, K.D.
SCHLIMOK, G.
BUTENANDT, I.
MANTEL, K.
Sekretorisches Immunglobulin A (SIgA) im Tracheobronchialsekret gesunder und kranker Kinder
Atemwegs-Lungenkr. 3, 33 (1977)

47. WAGNER, M.
WAGNER, V.
KRIZ, J.
WOKOUNOVA, D.
Immunglobulins under the influence of nonspecific factors: III. Immunglobulins, pertussis antibodies and Lysozyme in three child populations exposed to different air pollution
Z. Immun. Forsch. 151, 32 (1976)

48. WALDENSTRÖM, J. Incepient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrogenopenia - a new syndrome? Acta med. scand. 117, 216 (1944)

49. WALDMAN, R.H. Influenca virus neutralizing antibody in human respiratory secretions J. Immun. 100, 80 (1968)

50. WALTON, K.W. Immunological deficiency and impaired resistance to infection Br. med. J. 1 498 (1972)

51. WEICHSELBAUM, T.E. Akurate and rapid method for determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma Am. J. clin. Path. 16, 40 (1946)

52. WILLIAMS, R.C. CIBBONS, R.J. Inhibition of bacterial adherence by secretory Immunglobulin A: A mechanism of antigen disposal Science 17, 697 (1972)

An dieser Stelle gilt mein Dank Herrn Professor Dr. H.-W. Schlipköter für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Frau D. H. Idel danke ich herzlich für die jederzeit gern gewährte wertvolle Hilfestellung und ihre freundliche Bereitschaft zur Diskussion der Problematik dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. J.P. Engelhardt danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Mein Dank gilt weiterhin Frau Molik für ihre Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 25. Januar 1954 wurde ich, Monika Hendrickx, als erstes Kind des Diplomchemikers Dr.rer.nat. Heinz Hendrickx und seiner Ehefrau Rut, geb. Welser, in Ulm geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Grundschule in Kassel trat ich 1964 in die Heinrich-Schütz-Schule ein und legte dort 1972 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Lüttich in Belgien. Aufgrund der dort erworbenen Leistungsnachweise bestand ich 1975 die naturwissenschaftliche Vorprüfung im Fach Zahnheilkunde als Externe an der Universität Marburg. Nach ordentlicher Immatrikulation legte ich hier am 20.8.1976 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Zum Wintersemester 1976/77 wechselte ich an die Universität Düsseldorf, wo ich am 11.6.1979 mein zahnmedizinisches Studium mit dem Staatsexamen abschloß.

Seit dem 1. März 1980 bin ich als Assistenzärztin in der prothetischen Abteilung der Universitätsklinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in Bonn unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. L. Hupfauf tätig.